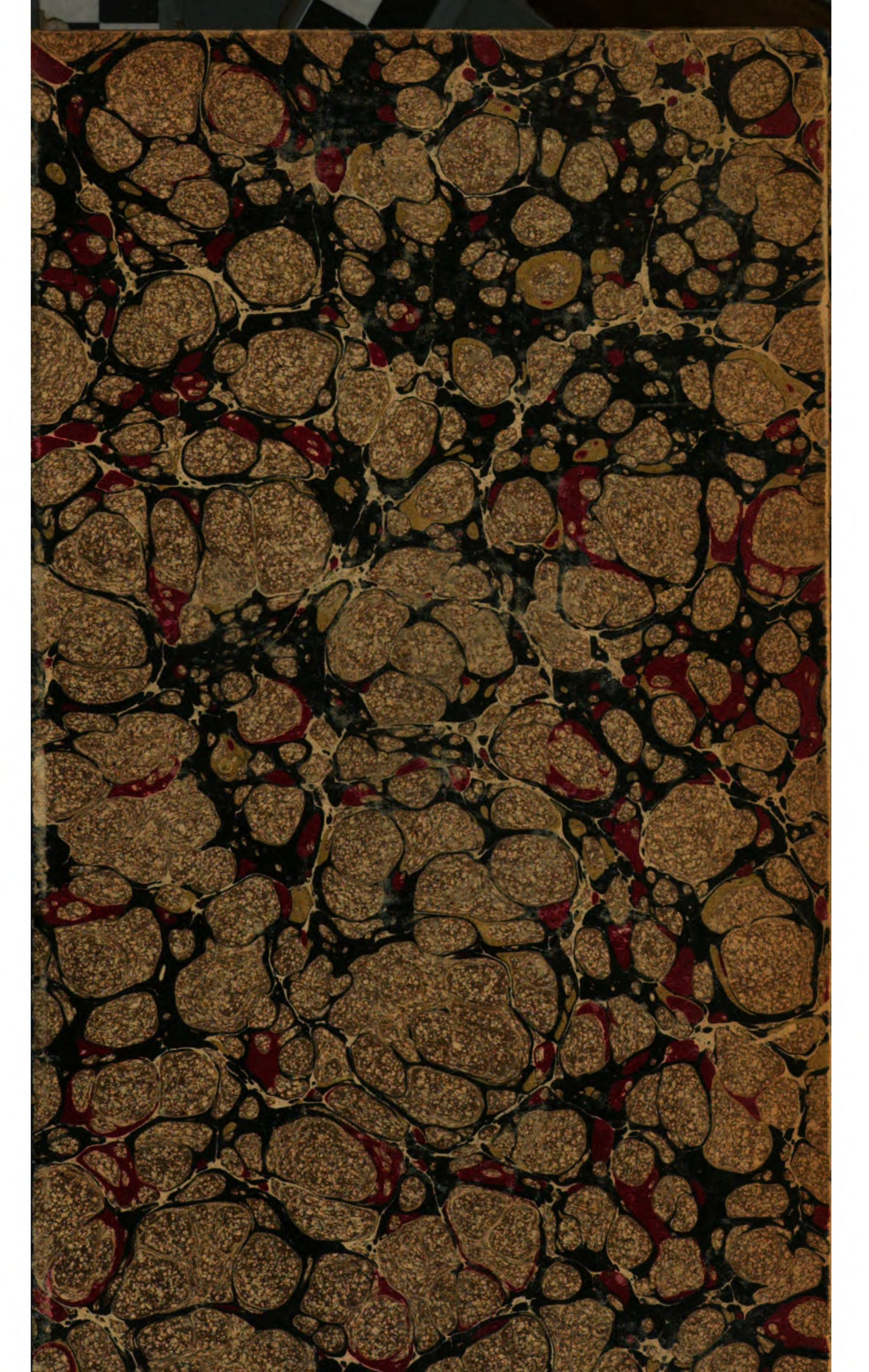
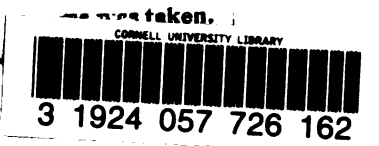



ANNEX
LIBRARY
B


taken.
CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 726 162






CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 726 162

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN HANNOVER, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

FÜNFZIGSTER BAND.

MIT 1 TAFEL UND 45 ABBILDUNGEN IM TEXT.



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1903.

Inhalt des fünfzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 3. September 1903).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 29. Oktober 1903).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 17. Dezember 1903).

I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Tokio.

Über die Todesursache bei der Sparteïnvergiftung.

Von

Dr. K. Muto und Dr. T. Ishizaka.

Die Meinungen der früheren Autoren über die Ursache der Atemlähmung bei der Sparteïnvergiftung.

Seitdem im Jahr 1850 von Stenhouse das Sparteïn aus dem Spartium scoparium L. (Sarothamnus scoparius Wimm.) dargestellt wurde, ist die Wirkung desselben auf den tierischen Organismus von verschiedenen Autoren, namentlich von Fick, Cushny und Matthews, genau studiert worden. Doch stimmen die Angaben über die Ursache der Respirationslähmung als Todesursache nicht überein. Fick[1]) nahm eine Lähmung des Atemcentrums an, auf Grund der Tatsache, daß die motorischen Nerven, die gleich nach dem Tode mit dem Induktionsstrom geprüft wurden, keine Verminderung ihrer elektrischen Erregbarkeit zeigten. Dagegen schrieben Cushny und Matthews[2]) die Lähmung der Respiration bei der Sparteïnvergiftung der Wirkung auf die Endigungen des Phrenicus zu, weil das Zwerchfell sich gar nicht mehr bei der Reizung des Phrenicus durch den sekundären Strom kontrahiert.

Nach unseren Untersuchungen beruhen diese widersprechenden Angaben auf den angewendeten Untersuchungsmethoden. Fick hatte seine Schlussfolgerung aus dem Verhalten der motorischen Nerven gezogen, ohne die Reizungsversuche mit dem Phrenicus selbst anzustellen. Die Ansicht von Cushny und Matthews, welche eine Centrallähmung verneinen, ist dadurch entstanden, daß sie nicht die Wirkung auf die accessorischen Atemmuskeln genauer studierten, welche noch eine gewisse

1) Fick, Dieses Archiv. Bd. I. 401. 1873.

2) Cushny und Matthews, Dieses Archiv. Bd. XXXV. 136 u. 137. 1895.

Zeit lang nach dem vollständigen Aufhören der Zwerchfellathmung in übermässiger Tätigkeit gefunden werden, und deren motorische Nerven nach dem totalen Respirationsstillstande noch erregbar sind.

Eigene Untersuchungen.

Wir haben in allen nachfolgenden Versuchen das von der Firma Merck bezogene farblose krystallinische Sparteïnsulfat angewandt. Die minimale tödliche Dosis dieses Salzes, in die Ohrvenen injiziert, beträgt bei Kaninchen ca. 0,04 g pro kg Körpergewicht. Bei der Injektion kleinerer nicht tödlicher Dosen wird die Atmung zuerst beschleunigt, dann etwas dyspnoisch, doch gehen nach kurzer Zeit die Vergiftungserscheinungen vorüber, und es bleibt keine Lähmung zurück. Nach tödlichen Gaben macht das Tier anfangs etwas beschleunigte, dann langsame und dyspnoische Atembewegungen bis die Atmung endlich ganz stillsteht, zugleich mit oder ohne Erstickungskrämpfe.

Was die Ausführung der folgenden Versuche betrifft, so wurden dieselben nach dem schon von Hayashi und einem von uns (Muto)[1]) veröffentlichten Verfahren angestellt. Daher wollen wir das dort Gesagte nicht wiederholen; es mag genügen, wenn wir nur einige abweichende Punkte angeben. Ausser dem Phrenicus, der Ansa cervicalis VI und dem Ischiadicus, wurde in einigen Versuchen der Thoracicus longus, welcher die Segmente des M. Serratus anticus Major versorgt, beiderseits an der Stelle, wo zwei Wurzeln desselben aus den 5. und 6. Cervicalnerven sich vereinigen, bloßgelegt und von der Umgebung isoliert. Die besondere Vorrichtung an der Nadelspitze der Elektroden wird diesmal nicht benutzt. Trotzdem kann die Quetschung oder Verletzung des Nervenstamms durch die Nadelspitze leicht vermieden werden, wenn man dieselbe zuerst auf das zur Isolirung des elektrischen Stromes unter dem Nervenstamm geschobene Glasplättchen auflegt, dann vorsichtig an die Seite des Nervs schiebt. Folgende Versuche mögen als Belege dienen.

Versuch I.

Kaninchen ♀, von 1050 g Körpergewicht.

Seit dem letzten Abend kein Futter. Beide Phrenici, Thoracici longi und die Ansa cervicalis sin. blossgelegt. V. fac. ant. sin. mit Venencanüle versehen. Tracheotomiert und eine T-Canüle eingelegt. Eine mit langem Holzstiel versehene Nadel unter dem Sternum tief in die Lebersubstanz eingestochen. Rollenabstand (R. A.) in Centimetern angegeben.

1) Hayashi und Muto, Dieses Archiv. Bd. XLVII. 210 1902 und Bd. XLVIII. 358. 1902.

			Minimale Reaktion		Deutliche Reaktion
1 h.	55 m.	linker Phrenicus . . .	R. A.	55	50
	56 m.	rechter „	„	—	45
	57 m.	linke Ansa cervicalis . .	„	50	45
2 h.	06 m.	linker Thoracicus longus .	„	50	45
	08 m.	rechter „ „ .	„	70	65
	10 m.	linker Phrenicus	„	45	40
	11 m.	rechter „ „ .	„	50	45
	11½ m.	linke Ansa cervicalis .	„	55	50
	13 m.	linker Thoracicus longus .	„	60	55
	16 m.	rechter „ „ .	„	70	65

18—21 m. Sparteïnsulfat 0,04 g (0,038 g pro kg) intravenös.

Während der Injection leichte Krämpfe, die Zwerchfellbewegung allmählich verlangsamt und schliesslich sistiert. Künstliche Respiration. Rippenheber, Kehlkopfsenker, Nasenflügelheber treten rhythmisch in Tätigkeit, wenn man die künstliche Atmung unterbricht.

23 m.	linker Phrenicus unerregbar bei R. A. 20			
25 m.	rechter „ do.			
27 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	—	50
29 m.	linker Thoracicus longus .	„	—	60
31 m.	rechter „ „ .	„	65	60

Versuch abgebrochen.

0,038 g Sparteïnsulfat pro kg ruft vollständige Phrenicuslähmung hervor, wobei sich die accessorischen Atemmuskeln in angestrengter Tätigkeit befinden; die verschiedenen übrigen motorischen Nerven sind wie normal erregbar.

Versuch II.

Kaninchen ♀, von 1750 g Körpergewicht.

Phrenicus und Ansa cervicalis VI beiderseits und der Tibialteil des linken Ischiadicus frei präpariert. Eine Venenkanüle in V. fac. ant. sin. eingebunden. Tracheotomie und Kanüle wie vorher.

			Minimale Reaktion		Deutliche Reaktion
10 h.	12 m.	linker Phrenicus . . .	R. A.	55	50
	14 m.	rechter „	„	45	40
	15 m.	linke Ansa cervicalis . .	„	55	50
	16 m.	rechte „ „ . . .	„	45	40
	17 m.	linker Ischiadicus . . .	„	55	50

22 m. 0,0875 g (0,05 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös injiciert.

Bald nach der Injektion steht die Zwerchfellbewegung still und die accessorischen Atemmuskeln treten dafür in Tätigkeit. Künstliche Respiration.

	29 m.	linker Phrenicus unerregbar bei R. A. 20			
	30 m.	rechter „ do.			
	32 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	55	50
	33 m.	rechte „ „ . . .	„	—	40
	34 m.	linker Ischiadicus . . .	„	50	45
11 h.	— m.	linker Phrenicus unerregbar bei R. A. 20			
	04 m.	rechter „ do.			

			Minimale Reaktion	Deutliche Reaktion
05 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	60	55
06 m.	rechte „ . .	„	55	50
07 m.	linker Ischiadicus . . .	„	45	40

15 m. Die Zwerchfellatmung erscheint wieder.

Der Versuch wird unterbrochen.

Bei der intravenösen Applikation von 0,05 g Sparteïnsulfat pro kg tritt Phrenicuslähmung ein; die accessorischen Atemmuskeln sind in Tätigkeit, die übrigen motorischen Nerven also noch intakt geblieben. 49 Minuten nach der Injektion erholt sich die Zwerchfellatmung.

Versuch III.

Kaninchen ♀, von 1750 g Körpergewicht.

Anordnung wie beim vorigen.

			Minimale Reaktion	Deutliche Reaktion
11 h. 45 m.	linker Phrenicus . . .	R. A.	40	35
47 m.	rechter „ . . .	„	45	40
50 m.	linke Ansa cervicalis . .	„	45	40
52 m.	rechte „ „ . .	„	30	25
53 m.	linker Ischiadicus . . .	„	40	35
54 m.	linker Phrenicus . . .	„	40	35
55 m.	rechter „ . . .	„	45	40
56 m.	linke Ansa cervicalis . .	„	45	40
57 m.	rechte „ „ . .	„	35	30
58 m.	linker Ischiadicus . . .	„	40	35

12 h. 04—10 m. 0,063 g Sparteïnsulfat (0,036 g pro kg) intravenös.

Die Zwerchfellbewegung sistiert, die Hilfsatemmuskeln kontrahieren sich noch rhythmisch. Es wird die künstliche Respiration eingeleitet.

12 m. linker Phrenicus unerregbar bei R. A. 20

18 m. „ „ do.

19 m. rechter Phrenicus unerregbar bei R. A. 25.

Bei der Unterbrechung der künstlichen Respiration sieht man die rhythmische Bewegung der accessorischen Atemmuskeln.

19—20 m. 0,037 g (0,021 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös.

20 m.	linke Ansa cervialis . .	R. A.	—	35
21 m.	rechte „ „	„	—	30
22 m.	linker Ischiadicus . . .	„	—	35

22½ m. linker Phrenicus unerregbar bei R. A. 20

23 m. rechter „ do.

24—24½ m. 0,0057 g Sparteïnsulfat (0,003 g pro kg) intravenös. Wenn man die künstliche Respiration unterbricht, so kommt die Bewegung der accessorischen Atemmuskeln zum Vorschein.

25 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	—	40
26 m.	rechte „ „ . .	„	—	25
27 m.	linker Ischiadicus . . .	„	45	40

30 m. linker Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.

31 m. rechter „ do.

Bei der Unterbrechung der künstlichen Atmung arbeiten Nasenflügel-

heber, Kehlkopfsenker und Rippenheber u. s. w. nicht mehr; daher totale Atemlähmung.

32 m. linke Ansa cervicalis . .	R. A.	30	25
33 m. rechte » » . . .	»	—	25
33½ m. linker Ischiadicus . .	»	—	45

Herzkontraktionen werden noch deutlich durch die Nadel fortgeleitet, wenn man die künstliche Respiration unterbricht.

Ende des Versuches.

0,036 g Sparteïnsulfat pro kg verursachen Phrenicuslähmung. Weitere Injektion von 0,021 und 0,003 g pro kg, also im ganzen 0,06 g pro kg, rufen ausserdem die vollständige Unterdrückung der Bewegungen der accessorischen Atemmuskeln hervor; trotzdem reagieren die anderen motorischen Nerven gut auf Reiz.

Versuch IV.

Kaninchen, ♀, von 2400 g Körpergewicht.

Vorbereitung wie im vorigen Versuch.

		Minimale Reaktion	Deutliche Reaktion
2 h. 43 m. linker Phrenicus	R. A.	40	35
44 m. rechter »	»	50	45
48 m. linke Ansa cervicalis . .	»	35	30
50 m. rechte » » . . .	»	30	25
51 m. linker Ischiadicus . . .	»	45	40
52 m. linker Phrenicus. . . .	»	45	40
52½ m. rechter »	»	50	45
53 m. linke Ansa cervicalis . .	»	35	30
54 m. rechte » » . . .	»	30	25
54½ m. linker Ischiadicus . .	»	45	40

3 h. 1—4 m. 0,111 g (0,046 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös injiziert. Die Zwerchfellatmung sistiert. Künstliche Respiration.

06 m. linker Phrenicus erfolglos bei R. A. 20
07 m. rechter » do.

Künstliche Atmung ausgesetzt, nur die accessorischen Atemmuskeln arbeiten.

09 m. linke Ansa cervicalis . .	R. A.	—	30
10 m. rechte » » . . .	»	—	30
11 m. linker Ischiadicus . . .	»	—	50

11½ m. linker Phrenicus erfolglos bei R. A. 20
12 m. rechter » do.

16—18 m. 0,074 g (0,031 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös. Beim Aufhören der künstlichen Atmung ist die Bewegung der accessorischen Atemmuskeln nicht mehr wahrzunehmen.

20 m. linker Phrenicus keine Reaktion bei R. A. 20
20½ m. rechter » do.

21 m. linke Ansa cervicalis . .	R. A.	—	30
22 m. rechte » » . . .	»	—	30
25 m. linker Ischiadicus . . .	»	—	50

26 m. Brusthöhle eröffnet, an den beiden Seiten des Herzens die Nn. phrenici von der Umgebung freipräpariert und isoliert.

28 m. linker Phrenicus, an der Seite des Herzens gereizt, unerregbar bei R. A. 20.

29 m. rechter Phrenicus do.

Herzaktion noch kräftig; bei direkter elektrischer Reizung kontrahiert sich das Zwerchfell deutlich.

Versuch beendet.

Die Ergebnisse dieses Versuches zeigen uns, daß eine Gabe des Sparteïnsulfats von 0,046 g pro kg totale Zwerchfelllähmung verursacht, bei der nochmalige Applikation von 0,031 g pro kg, also von insgesamt 0,077 g pro kg, die Tätigkeit der sämtlichen accessorischen Atemmuskeln verschwindet, wobei keine Lähmung anderer motorischen Nerven eintritt, das Zwerchfall selbst direkt gut erregbar ist und das Herz noch kräftig schlägt.

Versuch V.

Kaninchen ♀, von 1850 g Körpergewicht.

Seit dem vorigen Abend kein Futter. Das weicht nur von dem vorigen Versuch ab, daß der Ischiadicus nicht von Anfang an bloßgelegt war.

		Minimale Reaktion	Deutliche Reaktion
10 h. 58 m.	linker Phrenicus . . . R. A.	50	45
54 m.	rechter „ . . . „	50	45
57 m.	linke Ansa cervicalis . . „	40	35
11 h. — m.	rechte „ „ . . „	—	35

13—15 m. 0,032 g (0,018 pro kg) Sparteïnsulfat intravenös. Während der Injektion zeitweise verlangsamte Atmung.

16—18 m. 0,055 g (0,03 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös.

Gleich nach der Injektion verschwindet die respiratorische Tätigkeit des Zwerchfells, es treten Krämpfe ein und die accessorischen Atemmuskeln arbeiten angestrengt. Künstliche Atmung eingeleitet.

19 m. linker Phrenicus erfolglos bei R. A. 25

20 m. rechter „ do.

Das Tier respiriert mit den accessorischen Atemmuskeln, wenn die künstliche Respiration unterbrochen wird.

21 m.	linke Ansa cervicalis . . R. A.	—	40
22 m.	rechte „ „ . . „	—	35

23 m. linker Phrenicus unerregbar bei R. A. 25

23½ m. rechter „ do.

Beim Unterbrechen der künstlichen Atmung kontrahieren sich die accessorischen Atemmuskeln noch.

24 m.	linke Ansa cervicalis . . R. A.	40	35
25 m.	rechte „ „ . . „	35	30

38 m. Beim Aussetzen der künstlichen Respiration kommt Zwerchfellatmung zu stande, daher läßt man das Tier spontan atmen.

40 m.	linker Phrenicus . . . R. A.	50	45
41 m.	rechter „ . . . „	—	50

42 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	40	35
43 m.	rechte 〃 〃 . .	〃	35	30

43½—45 m. 0,055 g (0,03 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös. Gleich nach der Injektion wird die Zwerchfellatmung sehr langsam, die Tätigkeit der accessorischen Atemmuskeln dagegen lebhaft. Künstliche Respiration.

46 m.	linker Phrenicus . . .	R. A.	50	45
47 m.	rechter 〃	〃	45	—

Gegen das Ende einer neuen Injektion wird die künstliche Respiration unterbrochen. Die Zwerchfellatmung nicht mehr wahrnehmbar; deshalb künstliche Atmung weiter fortgesetzt.

51 m. linker Phrenicus keine Reaktion bei R. A. 20
52 m. rechter 〃 do.

53 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	—	30
54 m.	rechte 〃 〃 . .	〃	—	25

Bei der Einstellung der künstlichen Atmung treten die accessorischen Muskeln in Tätigkeit.

56 m. Eine kleine Menge des Giftes intravenös.

57 m. Die Kontraktion der accessorischen Atemmuskeln ist nicht wahrzunehmen, wenn man die künstliche Respiration unterbricht.

58 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	—	30
59 m.	rechte 〃 〃 . .	〃	—	25

Herzaktion noch kräftig.
Ende des Versuches.

0,018 + 0,03 g (= 0,048 g) des Sparteïnsulfats pro kg verursachen Phrenicuslähmung, welche aber 20 Minuten nach der letzten Injektion vorübergeht. Dazu 0,03 g pro kg und weiter eine unbestimmte Menge des Giftes appliziert, wonach die Phrenicuslähmung wieder eintritt. Nach abermaliger Injektion einer unbestimmten Menge verschwindet zuerst die Tätigkeit der accessorischen Atemmuskeln. Die sonstigen Erscheinungen sind im allgemeinen dieselben wie im vorigen Versuch.

Versuch VI.

Kaninchen ♀, von 1650 g Körpergewicht.

Seit dem vorhergehenden Abend kein Futter. Anordnung wie beim 1. Versuch.

			Minimale Reaktion	Deutliche Reaktion
10 h. 22 m.	linker Phrenicus . . .	R. A.	50	45
24 m.	rechter 〃	〃	60	55
25 m.	linke Ansa cervicalis . .	〃	50	45
26 m.	rechte 〃 〃 . .	〃	40	35
29 m.	linker Thoracicus longus	〃	35	35
30 m.	rechter 〃 〃	〃	—	35

36—38 m. 0,066 g (0,042 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös. Atmung verlangsamt.

38½—39 m. 0,026 g (0,016 g pro kg) Sparteïnsulfat injiziert dann Krämpfe, endlich die Bewegung des Zwerchfells sistiert. Künstliche Atmung.

42 m.	linker Phrenicus unerregbar bei	R. A.	20	
43 m.	rechter „	do.		
45 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	—	65
46 m.	rechte „ „ . .	„	—	50
47 m.	linker Thoracicus longus	„	55	50

Nachdem die Zwerchfellatmung aufgehört hat, ist die Kontraktion des Serratus anticus major bei Reizung vom Nerven aus bei schwächerem Strom als vorher leicht wahrnehmbar.

48 m. rechter Thoracicus longus R. A. 55 50

49 m. Bei R. A. 30 eine Minute lang tetanisiert, wird linke Cervicalis nicht total erschöpft, nur entsteht eine ganz geringe Verminderung der elektrischen Erregbarkeit derselben.

51 m. rechte Ansa cervicalis do.

53 m. Brusthöhle eröffnet, Herzschläge noch vorhanden.

Versuch abgebrochen.

Eine Gabe von 0,042 und 0,016 g pro kg, also insgesamt 0,058 bringt eine Lähmung des Phrenicus hervor, während die Erregbarkeit der anderen motorischen Nerven unbeeinträchtigt bleibt.

Versuch VII.

Kaninchen ♀, von 2000 g Körpergewicht.

Seit dem vorhergehenden Abend kein Futter. N. ischiadicus sin. freipräpariert, sonst wie beim letzten Versuche.

				Minimale Reaktion	Deutliche Reaktion
10 h.	42 m.	linker Phrenicus . . .	R. A.	50	45
	43 m.	rechter „ . . .	„	55	50
	$43^1/_2$ m.	linke Ansa cervicalis .	„	—	35
	44 m.	rechte „ „ .	„	35	30
	45 m.	linker Thoracicus longus	„	50	45
	47 m.	rechter „ „ .	„	50	45
	49 m.	linker Ischiadicus . . .	„	40	35

53—54 m. 0,09 g (0,045 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös. Während der Injektion zuerst Atmung bedeutend beschleunigt, Krämpfe. Nach Beendung der Injektion stellt das Diaphragma seine Tätigkeit ein, dafür arbeiten die accessorischen Atemmuskeln angestrengt. Künstliche Atmung.

	56 m.	linker Phrenicus erfolglos bei	R. A.	20	
	57 m.	rechter „	do.		
	58 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	40	35
	59 m.	rechte „ „ . .	„	40	35
11 h.	— m.	linker Ischiadicus . . .	„	—	40

Künstliche Respiration unterbrochen, die Tätigkeit der accessorischen Atemmuskeln wahrnehmbar.

2—4 m. 0,09 g (0,045 g pro kg) Sparteïnsulfat intravenös. Nach der Injektion arbeiten die accessorischen Atemmuskeln nicht mehr.

07 m.	linke Ansa cervicalis . .	R. A.	40	35
08 m.	rechte „ „ . .	„	40	35
$08^1/_2$ m.	linker Ischiadicus . .	„	—	40
09 m.	linker Thoracicus longus	R. A.	55	50
10 m.	rechter „ „	„	50	45

Beim Unterbrechen der künstlichen Atmung kehrt die Tätigkeit der accessorischen Atemmuskeln noch nicht zurück.

11 m. Brusthöhle eröffnet, Herzschläge regelmäßig, beide Phrenici an der Seite des Herzens isoliert.

13 m. Linker Phrenicus, an der Seite des Herzens gereizt, unerregbar bei R. A. 20.

14 m. Rechter Phrenicus, am entsprechenden Teile gereizt, gleiches Verhalten wie linker. Das Zwerchfell sowie die Muskeln der Extremitäten, direkt elektrisch gereizt, sind gut erregbar.

15 m. Das Herz schlägt noch rhythmisch.

Versuch abgebrochen.

Nach 0,045 g pro kg intravenös injiziert, arbeiten die accessorischen Atemmuskeln trotz des Stillstandes der Zwerchfellbewegungen gut und es kommt keine Lähmung der anderen motorischen Nerven zu stande. Weitere 0,045 g pro kg appliziert, also im ganzen 0,09 g pro kg, unterdrücken die Aktion der accessorischen Atemmuskeln, während der N. thoracicus longus und die übrigen motorischen Nerven ihre Erregbarkeit gegen dem elektrischen Strom nicht verlieren.

Schlußbemerkungen.

Überblicken wir die gewonnenen Resultate der vorstehenden Versuche, so ergibt sich folgendes:

Bei Applikation einer Dosis von 0,04—0,06 g pro kg sistiert die Bewegung des Zwerchfells, mit oder ohne begleitende Krämpfe, dabei behält das Zwerchfell selbst seine elektrische Erregbarkeit deutlich bei (Versuch IV und VII), wenngleich es vom Nervus Phrenicus aus unerregbar bleibt (Versuch I—VII). Daraus kann man sicher schliessen, dass der Stillstand der Zwerchfellatmung auf einer Lähmung der Endigungen des N. phrenicus beruht. In diesem Stadium der Vergiftung sind die accessorischen Atemmuskeln, d. h. Rippenheber, Kehlkopfsenker, Nasenflügelheber usw., in angestrengter Tätigkeit (Versuch I, II, III, IV, V und VII). Es ist daher klar, daß diese Giftmenge keine vollständige Lähmung des Atemcentrums verursacht. Wenn man dabei durch künstliche Respiration das Tier am Leben erhält, so kehrt nach kurzer Zeit die Erregbarkeit des Phrenicus wieder (Versuch II und V).

Dagegen ruft eine grosse Dosis von 0,06 g oder noch mehr des Giftes zuerst eine Lähmung des Phrenicus, dann die Vernichtung der Tätigkeit aller accessorischen Athemmuskeln gleichzeitig hervor (Versuch III, IV, V und VII). Dabei sind die motorischen Nerven der Extremitäten weder gelähmt, noch leicht erschöpfbar (Versuch VI).

Es bleibt jetzt noch die Frage zu entscheiden, auf welche Teile, ausser den Endigungen des Phrenicus, das Sparteïn seine Wirkungen

ausdehnt und eine totale Lähmung der accessorischen Atemmuskeln hervorbringt. Wenn wir zu diesem Zwecke alle motorischen Nerven, welche die accessorischen Atemmuskeln innervieren, einzeln isolieren und ihre Erregbarkeit gegen den elektrischen Strom direkt beobachten könnten, wäre die Frage leicht zu entscheiden. Da jedoch diese Nerven für die elektrische Reizung viel zu zart sind, oder in grosser Tiefe liegen, so dass infolgedessen bei der Präparation Blutung und schmerzhafte Eingriffe unvermeidlich sind, so haben wir nur den N. thoracicus longus zum Versuch gewählt, welcher den M. serratus ant. maj. versorgt. Wir können aber unbedenklich die Resultate, welche wir am N. thoracicus longus erhalten haben, auf das Verhalten der übrigen motorischen Nerven der accessorischen Atemmuskeln übertragen. Dass der M. serratus anticus major ein accessorischer Atemmuskel ist, erscheint unzweifelhaft, da wir tatsächlich leicht beobachten konnten, dass durch elektrische Reizung des N. thoracicus longus die Rippen bedeutend gehoben werden, wenn die Extremitäten in der Rückenlage des Tieres gefesselt und die Schultern unnachgiebig fixirt sind, wie das bei unseren Versuchen der Fall war. Daher scheint bei der Sparteïnvergiftung die Untätigkeit der accessorischen Atemmuskeln durch eine centrale Ursache bedingt zu sein, weil nach dem totalen Aufhören der Respiration die elektrische Erregbarkeit des N. thoracicus longus, welcher den wichtigen accessorischen Atemmuskel, den Serratus anticus major, versorgt, keine Verminderung zeigt. (Versuch I, VI und VII.)

Daß beide Phenici, die am Halse elektrisch völlig unerregbar sind, auch nach Eröffnung des Thorax an der Seite des Herzens keine Reaktion geben (Versuch IV und VII), haben wir wiederholt beobachtet.

Fassen wir das Gesagte nochmal kurz zusammen, so ergeben unsere Resultate entgegen den früheren Ansichten, daß die Ursache der Respirationslähmung sowohl die centrale als auch die periphere sein muß, d. h. bei kleinen Sparteïndosen werden nur die Endigungen des Phrenicus gelähmt, bei großen auch die Respirationscentren. Dabei haben wir weder Ermüdungserscheinung noch eine Lähmung der übrigen motorischen Nerven wahrnehmen können, wie sie Cushny und Matthews beobachtet haben.

Zum Schluss möchten wir Herrn Prof. Dr. Takahashi unseren herzlichsten Dank aussprechen für die freundliche Leitung bei der Ausführung dieser Untersuchungen.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Die Form der Kammerhöhlen des systolischen und diastolischen Herzens.

Von

O. Loeb, cand. med. und R. Magnus, Privatdozent und Assistent des Institutes.

(Mit Tafel I.)

Über die Form des Herzens und seiner Höhlen bei Systole und Diastole sind wir bisher durch zwei grundlegende Arbeiten aus dem Institute Carl Ludwigs von Hesse[1]) und Krehl[2]) unterrichtet. Diese Forscher haben bereits die wesentlichsten Veränderungen des Herzens bei der Kontraktion durch Messung und Abbildung festgestellt. Hesse arbeitete am Hundeherzen, Krehl am Hunde- und Menschenherzen. Um das Organ im diastolischen Zustande zu fixieren, füllte Hesse dasselbe mit defibriniertem Blut unter wenigen Centimetern Druck und härtete es dann in einer kaltgesättigten Lösung von doppelt chromsaurem Kali, während Krehl es unter 50—100 mm Quecksilberdruck mit Wasser füllte, welches das Herz dilatierte und durch die Wandungen durchfiltrierte und es dann nach mehreren Stunden mit Alkohol härtete. Hierdurch wird, wie Krehl selbst betont, ein Zustand von Dehnung des Herzens erzielt, wie er wohl im Leben nie erreicht wird. Hesse's Verfahren scheint sich dagegen mehr den normalen Zuständen zu nähern.

Um die Herzen in Systole zu härten, haben beide Forscher das frische, leere Organ in eine gesättigte Kaliumbichromatlösung von 50—58° C. gelegt. Sie haben also den Zustand der Wärmestarre fixiert und das wärmestarr kontrahierte Herz mit dem dilatierten verglichen.

Da es nun eine offene Frage ist, wieweit die Formveränderung

---

1) Hesse, Beitr. z. Mechanik d. Herzbewegung. Arch. f. Anat. 1880. 328.

2) Krehl, Beitr. zur Kenntnis der Füllung und Entleerung des Herzens. Abh. d. math.-phys. Klasse d. sächs. Gesellsch. d. Wiss. 17. 341. 1891.

bei der Wärmestarre der normalen Kontraktion des Herzens gleicht, erschien die Anwendung einer Methode erwünscht, durch welche eine größere Annäherung an die normale Herzkontraktion gewährleistet wird.

Nun ist durch neuere Untersuchungen[1]) festgestellt worden, daß es gelingt, das isolierte, künstlich von den Koronargefäßen aus nach der Langendorffschen Methode durchblutete Säugetierherz durch Substanzen der Digitalisgruppe zum systolischen Stillstand zu bringen, während im intakten Tier das Herz nach dem Digitalistod meist in Diastole oder halber Systole stillsteht.

Diese isolierten, durch Digitalis systolisch gemachten Herzen schienen uns nun ein äußerst günstiges Objekt für das Studium der Form der Herzhöhlen in der Systole zu sein, denn der durch diese Körper bedingte systolische Herzstillstand steht der normalen maximalen Systole jedenfalls viel näher, als die von den früheren Autoren benutzte Wärmestarre. Wie in Bälde in einer ausführlichen Mitteilung von Prof. Gottlieb und dem einen von uns (Magnus) gezeigt werden wird, ist ein solches systolisch stillstehendes Säugetierherz anfangs durchaus nicht tot, sondern läßt sich durch geeignete Maßnahmen wieder zum Schlagen bringen. Es handelt sich hier eben um einen Zustand höchster Kontraktion, nicht des Absterbens. Erst allmählich tritt das Stadium dauernder Starre ein.

Wir haben deshalb einerseits solche systolischen Digitalisherzen, andererseits in Diastole stillstehende Herzen (welche bei der Durchblutung nach Langendorff nicht wieder anfingen zu schlagen, nachdem sie an den Apparat gebracht waren) nach genau demselben Verfahren fixiert, indem wir sie von der Aorta aus durch die Koronargefäße mit 4proz. Formalinlösung ausspritzten und dann in derselben Flüssigkeit mindestens 5 Tage lang härteten. Es ist durch die Erfahrungen der Histologen bekannt, daß durch Formalin die Form der Objekte äußerst wenig geändert wird. Der Vergleich unserer systolischen und diastolischen Herzen lehrt das Gleiche.

Sämtliche untersuchten Objekte entstammen der Katze. Der systolische oder diastolische Stillstand erfolgte stets bei leeren Herzhöhlen und durchbluteten Koronargefäßen. Wir haben also in den sich ergebenden Formänderungen den Ausdruck reiner Muskelbewegungen, unkompliziert durch den Druck des füllenden Blutes zu sehen.

---

1) Braun und Mager, Über die Wirkung der Digitaliskörper auf das isolierte Säugetierherz. Wiener akad. Sitzungsber. 108. Abth. III. 1899.



Die beifolgende Tafel zeigt die Photogramme von Quer- und Längsschnitten derartiger Herzen. Die 4 Querschnitte (I u. II, a—d) entsprechen den Kammern bis unmittelbar unterhalb der Klappensegel und sind in gleichen Abständen gelegt, die Längsschnitte (III u. IV, a—b) betreffen die ganzen Herzen.

Die Form der diastolischen Kammerhöhle (I u. III) entspricht im großen Ganzen der von Hesse gegebenen Schilderung. Man sieht, wie sich das Lumen beiderseits bis in die Herzspitze hinein erstreckt, weite Hohlräume darstellend. Man sieht die Vorsprünge der verschiedenen Papillarmuskeln in der linken Kammer, die zahlreichen Sehnenfäden und Muskelbalken in der rechten Kammer. Die Form der Höhlen und der Kammerscheidewand tritt deutlich hervor.

Die Abbildungen der systolischen Herzen (II u. IV) sind nun von besonderem Interesse. Sie zeigen ohne weiteres, wie stark sich das Lumen der Kammerhöhle verengt. Die rechte Kammer erweist sich auf dem Längsschnitt (IV) tatsächlich als völlig verschwunden, auch unterhalb der Atrioventrikularklappe ist keine Höhlung mehr vorhanden, wie sie Hesse angibt. Die Querschnitte (II) zeigen dasselbe, auch hier ist nur ein minimaler Spaltraum vorhanden.

Ebenso zeigt die linke Kammer ein stärker verengtes Lumen, als Hesse und Krehl abbildeten. Die unteren zwei Drittel der Kammer sind völlig verschlossen, auf dem Querschnitt (II, b—d) ist nur noch ein sternförmiger Spalt, auf dem Längsschnitt (IV) eine Linie übrig geblieben. Dieser Verschluß des Lumens kommt durch das enge Aneinanderlegen der Papillarmuskeln zustande. Man sieht besonders deutlich, wie der im diastolischen Herzen (III a, I b) flach an der Wand sitzende hintere Papillarmuskel bei der Systole (IV a, II b) mitten ins Lumen hineintritt und dieses verschließt. Ähnlich verhält sich der vordere Papillarmuskel, der sich bei der Kontraktion außerdem noch über den hinteren herüberlegt (s. bes. IV a) und dadurch die Höhlung weiter verengert. Oberhalb der Papillarmuskeln bis hinauf zur Atrioventrikular- und Aortenklappe ist aber das Lumen, wie schon Hesse angab, nicht verschlossen, hier bleibt ein „Suprapapillarraum" bestehen, der auch bei stärkster Zusammenziehung nicht verschwindet, der auch dann noch Blut enthält. Das zeigen sowohl der Längsschnitt (IV, a—b), als auch der oberste Querschnitt (II a) besonders deutlich. Während also das Lumen des rechten Ventrikels bei der Kontraktion völlig verschwunden ist, bleibt das des linken im oberen Drittel noch bestehen.

Was lehren nun diese Abbildungen für die normale Herzkontraktion im lebenden Tiere?

Die Schnitte der diastolischen Herzen dürften ungefähr die Form der Herzhöhle bei der normalen Diastole wiedergeben. Es fehlt jede abnorme Überdehnung und die Herzwand ist im einfach erschlafften Zustand.

Die Abbildungen der systolischen Herzen dagegen repräsentieren unseres Erachtens einen Grenzwert. Sie zeigen, wie stark sich das Herz überhaupt kontrahieren, wieweit es seine Höhle verengen kann. Ob im Leben, wo das Herz sich gegen den Widerstand des Aortendruckes zu entleeren hat, dieser Kontraktionsgrad erreicht wird, oder ob intra vitam bei normalem Blutdruck auf der Höhe der Systole sich die Herzhöhle nicht so völlig verschließt, wie u. a. Tigerstedt annimmt, ist eine Frage für sich. Unsere Figuren lehren nur, daß der rechte Ventrikel sich ganz verschließen kann, während der linke auch bei maximalster Kontraktion immer im oberen Drittel noch einen kleinen Hohlraum behält.

Unsere Abbildungen zeigen ferner, daß der systolische Digitalisstillstand des Herzens in der Tat einen maximalen Kontraktionszustand darstellt.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Sämtliche Herzen durch die Koronargefäße mit 4 Proz. Formalin ausgespritzt und in derselben Flüssigkeit gehärtet. Photographien in natürlicher Größe.

I. Katze, 1700 g, stirbt beim Verbluten. Herz nach Langendorff isoliert, steht in Diastole still.

a—d 4 Querschnitte in gleichen Abständen durch die Ventrikel. Oberer Schnitt unmittelbar unterhalb der Mitralklappe. Schnitte von oben photographiert.

II. Katze, 2200 g. Herz nach Langendorff isoliert, gerät bei Durchblutung mit 250 Blutkochsalzlösung + 0,25 mg Strophantin-Merck nach 10 Min. in systol. Stillstand; die Systole ist nach weiteren 5 Min. maximal.

a—d Schnitte wie bei I. Schnitte von unten photographiert.

III. Katze, 1300 g. Herz nach Langendorff isoliert, kommt nicht wieder zum Schlagen, steht diastolisch still.

a hintere, b vordere Hälfte des genau median längsgeschnittenen Herzens.

IV. Katze, 1900 g. Herz nach Langendorff isoliert, gerät bei Durchblutung mit 250 Blutkochsalzmischung + 0,3 mg Strophantin-Böhringer nach 18 Min. in systol. Stillstand; die Systole ist nach weiteren 5 Min. maximal.

a hintere, b vordere Hälfte des wie bei III geschnittenen Herzens.

III.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg i. E.

Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch den Aderlaſs, durch die Eröffnung der Bauchhöhle und durch die Nierenausschaltung und sein Verhalten im Diuretindiabetes.

Von

Dr. Ulrich Rose.

Einleitung.

Während die klinische Pathologie auf die Frage nach dem Vorkommen eines echt renalen Diabetes eine sicher bejahende Antwort noch immer nicht zu geben vermag, kennt die experimentelle Pathologie bereits einen solchen in dem von J. v. Mering entdeckten Phloridzindiabetes.

Über eine zweite Art von künstlichem Nierendiabetes[1]) berichtete dann Jakobj (1895). Er fand, daß nach Verabreichung von Präparaten der Coffeingruppe (Coffeinsulfosäure, Coffein, Theobromin, Diuretin) beim Kaninchen eine nicht unerhebliche Glykosurie auftritt, so bald man das Tier durch reichliche Rübenfütterung, auch wohl durch durch Eingabe von Wasser und Rohrzucker dazu disponiert. Bei der gewöhnlichen Nahrung mit Kleie, Brot und Heu, bei welcher dem Organismus nicht eine solche Menge von Wasser und Zucker zur Verfügung gestellt wird, bleibt die glykosurische Wirkung der Coffeinpräparate aus. Auch die diuretische Wirkung war in den letzten Fällen eine geringe, wohingegen bei den Fällen mit Glykosurie auch die Menge des ausgeschiedenen Harns eine erheblich gesteigerte war. Jakobj schloss daraus, daß die Glykosurie „ihren Grund nur in der gesteigerten Sekretion haben könne und folglich als ein wirklicher Nierendiabetes aufgefaßt werden müsse". Die Zuckerausscheidung geht jedoch der Harnflut nicht

---

1) Jacobj, Über künstlichen Nierendiabetes. Dieses Archiv. Bd. XXXV. S. 213.



parallel, sondern überdauert sie. „Wenn einmal dem Zucker der Weg in den Harn eröffnet ist, geht er auch noch in denselben über, wenngleich die Harnsekretion auf eine Stufe herabsinkt, auf welcher sonst ein Zuckerübertritt nicht erfolgte".

Es fragt sich nun, ob die von Jakobj erhobenen Befunde genügen, um den Coffeindiabetes als einen richtigen renalen anzukennen. Naunyn[1]) wies auf die Notwendigkeit hin, Blutzuckerbestimmungen anzustellen, um zu sehen, ob hier wie beim gewöhnlichen Diabetes eine Hyperglykämie vorhanden sei oder ein normaler oder sogar herabgesetzter Blutzuckergehalt, wie man ihn bei renalem Ursprung der Glykosurie erwarten durfte und wie er für die Phloridzinglykosurie auch bereits nachgewiesen worden war.

Nach dieser Richtung wurden denn auch die Jakobjschen Versuche von Paul Friedrich Richter[2]) fortgesetzt und ergänzt. Dieser fand, daß, wenn das Präparat — er bediente sich des Diuretins — Glykosurie hervorrief, stets eine beträchtliche Hyperglykämie vorhanden war. Hieraus, sowie aus dem bereits von Jakobj hervorgehobenen Umstande, daß die Coffeinglykosurie nur bei reichlicher Kohlehydratzufuhr zu stande kommt, folgerte er, daß sie hepatogenen und nicht renalen Ursprungs sei.

Diese primäre Wirkung des Diuretins auf die Leber, infolge deren sie ihr Glykogen ausschüttet, wird durch Richters Versuche ohne Zweifel höchst wahrscheinlich gemacht, aber ganz eindeutig sind auch sie nicht.

Man kann sich nämlich den Vorgang auch so denken, daß die Diuretinglykosurie zwar zunächst renalen Ursprungs ist, die Leber aber dadurch veranlaßt wird, den zu Verlust gegangenen Blutzucker durch Ausschüttung ihrer ja infolge der Kohlehydratmast besonders reichlichen Glykogenvorräte zu ersetzen, ein Ersatz, der dann in solchem Übermaße erfolgen würde, daß der ursprüngliche Gehalt an Blutzucker nicht nur wieder erreicht, sondern sogar über die Norm erhöht wird. Dieser Gedanke einer Hyperkompensation ist ja der Biologie keineswegs fremd, neuerdings z. B. durch Ehrlichs Theorie der Antitoxinbildung sogar recht geläufig geworden.

Es blieb also noch zu entscheiden, welche der beiden Annahmen die richtige sei, die einer primären Wirkung auf die Leber oder die einer primären Wirkung auf die Nieren mit sekundärer, dann auch

1) Naunyn, Diabetes melitus. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. VII. 6. Wien 1898. S. 111.

2) Richter, Diuretica und Glykosurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXV. 1898. S. 463.

hepatogener Hyperglykämie. Am einfachsten ließ sich dies machen, wenn man die Diuretinwirkung auf das Blut studierte nach Verlegung des Diuresestroms durch Ureterenunterbindung oder nach Ausschaltung der Nieren überhaupt durch Abbindung derselben oder Exstirpation.

Bei den Versuchen, die ich zur Entscheidung dieser Frage anstellte, machte sich die Schwierigkeit geltend, daß die dabei vorzunehmenden operativen Eingriffe zum Teil an sich schon — ohne Diuretin — bedeutende Veränderungen im Blutzuckergehalt hervorgerufen. Von zweien, dem Aderlaß und der Bauchhöhleneröffnung, war das schon bekannt, von anderen, wie z. B. der Nephrektomie, nicht. Immerhin schien es notwendig, die Angaben auch über erstere einer experimentellen Nachprüfung zu unterziehen, da wir es ja nicht mit normal ernährten, sondern mit solchen Tieren zu tun hatten, die über einen besonders reichlichen Kohlehydratvorrat verfügten und von denen zu erwarten war, daß sie aus diesem Vorrat heraus bei blutzuckererhöhenden Eingriffen mit ganz besonderen deutlichen Ausschlägen ihres Blutzuckergehalts reagieren würden.

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit bringt die Resultate dieser Versuche, der zweite beschäftigt sich dann mit der Diuretinhyperglykämie und der Frage, ob die Diuretinglykosurie eine renale oder hepatogene sei.

Zu den Versuchen wurden nur Kaninchen benutzt und die Schlußfolgerungen beziehen sich demnach nur auf diese. Das Blut wurde zur Zuckerbestimmung stets der Carotis entnommen, wobei ich mich anfangs einer feinen Glaskanüle bediente, später aber einfach das Blut aus dem angehakten Gefäß direkt ausspritzen ließ. Die Enteiweißung geschah nach der Methode von Abeles, die Bestimmung des Zuckers durch Titration nach Knapp [1]).

Daß vor jedem Versuch der Urin des Tieres auf Zucker und Eiweiß geprüft wurde, ist als selbstverständlich in den Protokollen nicht ausdrücklich erwähnt. Doch sei hier bemerkt, daß ich eine

---

1) Abeles, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1891. Bd. XV. Knapp, Annal. der Chem. und Pharm. 154. 1870. Doch ist zu bemerken, daß das entnommene Blutquantum durch Gewicht bestimmt wurde, die zu titrierende Lösung auf ein Volumen von soviel Cubikcentimetern gebracht wurde, als Gramme Blut entnommen worden waren. Doch dürfte diese geringfügige Ungenauigkeit deswegen den gewonnenen Resultaten nichts von ihrer Beweiskraft nehmen, weil sie erstens einen ziemlich konstanten Faktor darstellt, der ja alle Bestimmungen gleichmäßig affiziert, und vor allem weil sie verschwindend klein ist, im Vergleich zu den Schwankungen des Blutzuckergehalts, die uns hier beschäftigen werden.

spontane Glykosurie, etwa als Folge der bloßen Kohlehydratmast bei den Kaninchen niemals gesehen habe.

I. Der Blutzuckergehalt beim Kaninchen, seine Veränderungen unter dem Einfluſs des Aderlasses, der Bauchhöhleneröffnung und der Nierenausschaltung.

1. Der normale Blutzuckergehalt.

Nachdem es einer ganzen Reihe namhafter Forscher von Wollaston bis zu Magendie und Frerichs gelungen war, Zucker im Blute zunächst bei Diabetikern, dann auch sonst bei Mensch und Tier zu finden, führte Claude Bernard[1]) als erster den Nachweis, daß der Zucker überhaupt ein normaler und konstanter Bestandteil des Blutes sei und daß dieser Zuckergehalt, der für Pflanzen- und Fleischfresser annähernd derselbe sei, auch im Hungerzustande sich mit Zähigkeit auf fast derselben Höhe behaupte. Diesen Satz hat die Folgezeit nur bestätigen können. Naunyn[2]) gibt als Zuckergehalt des Blutes „0,1 Proz. oder (bei Tieren) wenig darüber, bei Menschen eher etwas weniger 0,08—0,09 Proz.“ an.

Speziell beim Kaninchen hatte Claude Bernard während der Verdauung einen Blutzuckergehalt von 0,125 und 0,140, nüchtern von 0,117 Proz. gefunden. Für dieselbe Tierart fanden bei beliebigem Futter Bock und Hoffmann[3]) 0,072 bis 0,110 Proz. Längere Fesselung auf dem Operationsbrett hatte, wie später auch Naunyn[4]) bestätigen konnte, kaum einen Einfluß (im Gegensatz zu der von Böhm und Hoffmann gefundenen Fesselungsglykosurie und Hyperglykämie der Katzen).

Schenck[5]) fand 0,068 bis 0,160, im Mittel 0,108 Proz. in einer ersten, 0,110 bis 0,143, im Mittel 0,129 Proz. in einer zweiten, 0,111 bis 0,130 im Mittel 0,121 Proz. in einer dritten, 0,116 bis 0,160, im Mittel 0,135 Proz. in einer vierten Serie; nach fünftägigem Hungern 0,028 bis 0,156 im Mittel 0,115 Proz. Lewandowsky[6]) endlich

---

1) Historisches über diesen Punkt bei Claude Bernard, Leçons sur le diabète. Paris 1877. — I. v. Mering, Archiv f. Physiol. 1877. S. 386. — Barral, sur le sucre du sang. Thèse de Lyon 1890.

2) Naunyn, a. a. O. S. 12.

3) Bock u. Hoffmann, Experimentalstudien üb. Diabetes. Berlin 1874. S. 10.

4) Naunyn, Beiträge zur Lehre vom Diabetes melitus. Dieses Archiv. Bd. III. 1875. S. 157.

5) Schenck, Über den Zuckergehalt des Blutes nach Blutentziehung. Pflügers Archiv. Bd. LVII. 1894. S. 553.

6) Lewandowsky, Engelmanns Archiv f. Physiol. 1901. S. 365. Zur Kenntnis des Phlorizindiabetes.

erhielt 0,079 bis 0,114, nach sechstägigem Hungern 1 mal 0,045 Proz. Bei sieben Kaninchen, die gewöhnliches Futter (Heu, Brot, Grünfutter) bekommen hatten, fand ich im Blut einen Zuckergehalt zwischen 0,088 und 0,113 Proz., im Mittel 0,098 Proz. Nun braucht man aber, um nach Jakobj einen Diuretindiabetes zu erzeugen, Tiere, die ganz besonders reichlich mit Kohlehydraten ernährt worden sind, sei es durch Rübenfütterung, sei es durch Eingabe von Zucker. Ich habe nun, um ein möglichst gleichmäßiges und deshalb gut vergleichbares Versuchsmaterial zu haben, solche zuckerreichen Tiere nicht nur zu den im zweiten Teil dieser Arbeit beschriebenen Diuretin-Versuchen verwendet, sondern auch zu den Versuchen, die sich mit der Beeinflussung des Blutzuckergehalts durch verschiedene Eingriffe beschäftigen.

Ein Teil der Tiere hatte vor dem Versuche eine Rübenfütterung von mehreren, mindestens zwei Tagen hinter sich. Sie sind in den folgenden Protokollen kurz als „Rübentiere“ bezeichnet. Bei Blutentnahmen, die an 14 solchen Tieren ohne sonstigen vorherhebenden Eingriff gemacht wurden, fand ich einmal einen Gehalt von 0,169, einmal von 0,145, einmal von 0,143 Proz., sonst stets einen solchen von 0,085 bis 0,125 Proz., im Mittel von 0,113 Proz.

Bei einer Anzahl anderer Kaninchen erzielte ich die gewünschte Glykogenanreicherung durch Einverleibung von Rohrzucker. Sie seien im folgenden als „Zuckertiere“ bezeichnet. Das Tier wurde am Tage vor dem Versuch des Morgens auf Hunger gesetzt, erhielt Abends zwischen 7 und 8 Uhr, d. h. nach 12stündigem Hungern 20 g Rohrzucker in 40 ccm Wasser gelöst mittelst der Schlundsonde eingegossen, dann aber die Nacht hindurch und am Tage des Versuches selbst nichts weiter. Über den zeitlichen Verlauf der Glykogenablagerung in der Kaninchenleber nach Rohrzuckereingabe liegen Versuche von Külz und neuere von Ott und May vor. Külz fand das Maximum von Glykogen in der Leber 12—20 Stunden nach Einverleibung von 21 g Rohrzucker, May und Ott[1]) fanden nach 30 g Rohrzucker den Höhepunkt der Glykogenanhäufung nach 15 Stunden, dann ein langsames Absinken bis zur 21. Stunde. Da ich die Blutentnahmen und sonstigen Versuche meist in der Zeit zwischen Vormittags 11½ und Nachmittags 5½ Uhr machte, so fielen sie meist in die 15. bis 21. Stunde nach der Zuckerverabreichung, also doch wohl in eine Zeit beträchtlichen Glykogenvor-

---

1) Ott, Der zeitliche Verlauf der Glykogenablagerung in der Kaninchenleber. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. LXXI. 1901. S. 263.



rats, wenn auch meine Ernährungsanordnung eine von den erwähnten Autoren abweichende war; Otts Kaninchen hätte nämlich vier Tage hindurch gehungert, die meinen nur einen halben Tag, was bei den Tieren bekanntlich nicht hinreicht um ein Leersein des Magens zu gewährleisten. Ich fand bei 18 Bestimmungen einmal einen Gehalt von 0,170 Proz. (bei einem Tier, das allerdings vor seiner Hungerperiode auch Rüben zwischen dem sonstigen Futter bekommen hatte), sonst immer einen solchen zwischen 0,080 und 0,118, im Mittel 0,104 Proz.

Es folgt daraus, daß die besonders kohlehydratreiche Fütterung der Kaninchen den Blutzuckergehalt nicht erheblich in die Höhe treibt — 0,113 und 0,104 Proz. gegen 0,098 Proz. Das hat auch Richter schon betont, der als höchste Steigerung des Blutzuckers durch zweitägige Rübenfütterung eine solche um 30 Proz. fand. Man muß also beim Kaninchen einen Blutzuckergehalt, der sich 0,2 Proz. nähert oder 0,2 Proz. überschreitet, als anormal ansehen.

2. Der Einfluß von Blutentziehungen.

Überall, wo man es im Versuch mit vergleichenden Zuckerbestimmungen bei wiederholter Blutentziehung zu tun hat, darf man nicht vergessen, die sogenannte Aderlasshyperglykämie in Rechnung zu ziehen. Daß die Blutentziehung als solche eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes zur Folge hat, war bereits Claude Bernard bekannt, wurde dann durch v. Mering bestätigt und von Schenck des genaueren studiert. Dieser fand, daß die Blutzuckersteigerung nicht sofort eintrat, daß sie aber nach 10—15 Minuten nachweislich war (Erhöhung durchschnittlich um 0,067 Proz.), daß die nach 2 Stunden schon fast ganz abgeklungen war (noch + 0,016 Proz.) und daß sie meist um so kleiner war, je größer der Zuckergehalt des Blutes schon von vorneherein war. Sie war übrigens niemals so stark, daß es zur Glykosurie gekommen wäre. Bei Hungertieren war sie dann wieder sehr gering; bei Leberausschaltung blieb sie aus.

Diese Versuche von Schenck hat Lewandowsky fortgeführt, indem er den Zuckergehalt ein bis anderthalb Stunden nach Entziehung von 20—27 ccm Blut bestimmte. Er fand dabei auffallend starke Erhöhungen, nämlich

von 0,114 auf 0,260 Proz.
„ 0,079 „ 0,315 „
„ 0,093 „ 0,232 „

Trotzdem hat auch er keine Glykosurie dabei auftreten sehen.

Ich habe mich an einigen Zucker- und Rübentieren ebenfalls über den Einfluß des Aderlasses orientiert und die zweite Blutentnahme, wie die Tabelle zeigt, zu verschiedenen Zeiten, ein bis vier Stunden nach der ersten gemacht. Ich bemerke, daß alle Aderlässe ohne Narkose ausgeführt wurden, ferner, daß die Bestimmungen von uns allen dreien mittelst Reduktionsmethoden ausgeführt wurden, von Schenck und mir durch die Titration nach Knapp, von Lewandowsky durch Wägung nach Allihn. Hinter des letzteren Werten bleiben die von mir gefundenen freilich sehr zurück.

Nr.	Fütterungsart	Erster Aderlaß		Zeitraum zwischen beiden Aderlässen	Zweiter Aderlaß	
		Blutmenge in g	Zucker in Proz.		Blutmenge in g	Zucker in Proz.
1.	Zuckertier . .	30,9	0,088	1 Stunde	30,0	0,106
2.	Rübentier . .	37,0	0,092	$1\frac{1}{2}$ „	35,2	0,150
3.	Zuckertier . .	32,8	0,101	$1\frac{3}{4}$ „	45,3	0,139
4.	Zuckertier . .	25,0	0,080	$2\frac{1}{2}$ „	31,5	0,112
5.	Zuckertier . .	41,8	0,109	3 „	35,6	0,126
6.	Zuckertier . .	28,3	0,098	4 „	41,1	0,099

Drei Stunden nach einem allerdings sehr reichlichen Aderlaß war also hier die Steigerung des Blutzuckergehaltes noch nicht ganz abgelaufen. Um ihr völlig aus dem Wege zu gehen, müßte man zwischen zwei Blutentziehungen eine Zwischenpause von mindestens 4 Stunden machen. Doch ist zu bemerken, daß die Steigerung überhaupt eine so geringfügige ist, und der Zuckergehalt doch immer noch diesseits der oberen Grenze der Normalwerte bleibt, daß er neben den Hyperglykämien, mit denen wir es später zu tun haben werden (s. u.), wirklich keine Rolle spielt, besonders wenn man eben die Vorsichtsmaßregel beobachtet, zwischen beiden Aderlässen 3 Stunden und darüber vergehen zu lassen. Überdies habe ich da, wo bestimmte Eingriffe Blutzuckersteigerungen auf 0,2—0,3 Proz. hervorriefen, häufig ganz auf eine Ausgangsbestimmung verzichten zu können geglaubt, denn auch ohne solche war es in diesen Fällen klar, daß eine anormale Hyperglykämie vorlag.

Man sieht übrigens, wenn man meine Versuche mit denen Schencks vergleicht, daß die durch Aderlaß bewirkte Zuckerzunahme bei unseren glykogenreichen Tieren nicht stärker, wie bei normal genährten war.

3. Der Einfluß der Eröffnung der Bauchhöhle.

Daß die Eröffnung der Bauchhöhle (durch Schnitt in der Linea alba) den Blutzuckergehalt erhöht, hat ebenfalls Schenck nachgewiesen. Er fand nach der Laparotomie im Mittel von drei Versuchen (seine Tabelle I a) ein Gehalt von 0,158 Proz., wobei er allerdings nicht angibt, wieviel Zeit er zwischen der Operation und dem Aderlaß verstreichen ließ. Seine Tabelle I b, wo er den Bauchschnitt zwischen zwei Blutentziehungen machte, kann für das Maß der Blutzuckererhöhung durch den Bauchschnitt nicht verwertet werden wegen des Mithineinspielens der Aderlaßhyperglykämie.

Ich habe in neun Versuchen über den Einfluß der Laparotomie folgende Resultate gehabt.

Nr.	Erster Aderlaß		Pause zwischen		Zweiter Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.	1. Aderlaß u. Laparotomie	Laparotomie u. 2. Aderlaß	Menge in g	Zucker in Proz.
7.	27,4	0,118	3½ Std.	40 Min.	20,5	0,191
8.	—	—	—	1 Std.	30,0	0,204
9.	31,5	0,108	3½ Std.	1 „	27,2	0,208
10.	20,2	0,106	4 „	1¼ „	37,3	0,193
11.	29,2	0,103	3 „	1¼ „	30,6	0,294
12.	21,0	0,096	3½ „	1¼ „	25,4	0,195
13.	—	—	—	1½ „	36,8	0,171
14.	30,5	0,095	¼ Std.	4½ „	27,9	0,107
15.	30,2	0,084	¼ „	4½ „	31,4	0,180
16.	—	—	—	4½ „	32,3	0,241 [1]

Alle Versuche wurden an Zuckertieren angestellt, denen am Abend vor dem Versuch 20 g Rohrzucker in 40 ccm Wasser gelöst in der oben beschriebenen Weise in den Magen eingebracht worden waren. Nur im Versuch 10 hatte ich etwas mehr gegeben, nämlich 24 g in Wasser. Sowohl die Blutentziehung wie die Bauchschnitte wurden ohne Narkose ausgeführt, die Schnitte recht ergibig angelegt in der ganzen Länge der Linea alba, die hervorquellenden Därme mit angewärmten, feuchten Kompressen bedeckt, dann reponiert, was meist nicht ohne wiederholtes Zurückstopfen der immer wieder austretenden Därme gelang, hierauf die Wundränder mit fortlaufender Naht vereinigt. Bei Versuch 11 war das Tier kaum in Freiheit ge-

1) Gravides Tier! Bei allen Tieren wurde vor dem 2. Aderlaß der Harn ausgedrückt, bei 11 und 16 zuckerhaltig gefunden. Bei 15 schien nach der Trommerschen Probe ebenfalls Zucker, aber nur eine Spur, vorhanden zu sein; zur Gärungsprobe reichte es dann nicht mehr. Die übrigen Harne waren zuckerfrei (Trommersche Probe; wenn nötig, Gärungsprobe).

setzt, als die Bauchnaht platzte und Reposition wie Naht gleich noch einmal gemacht werden mußten. Die Laparotomie ist mindestens in vier Versuchen so spät nach dem ersten Aderlaß gemacht, daß nach den im vorigen Abschnitte angeführten Erfahrungen im Augenblick der Operation die entstandene Blutentziehungshyperglykämie ganz oder größtenteils abgeklungen sein mußte. In zwei weiteren Versuchen wurde der zweite Aderlaß wiederum so spät nach der Laparotomie gemacht, daß auch hier von einem hyperglykämisierenden Einfluß der ersten Blutentziehung nicht die Rede sein konnte. Bei drei Versuchen endlich ist die Hyperglykämie deswegen ganz sicher nur auf den Bauchschnitt zurückzuführen, weil ein erster Aderlaß hier überhaupt nicht gemacht wurde. In allen Fällen also haben wir die Hyperglykämie ausschließlich auf den Einfluß der Bauchhöhleneröffnung zurückzuführen.

Diese verursachte also eine Steigerung des Blutzuckergehalts, die sehr viel größer und, wie es scheint, auch anhaltender ist[1]) als die Aderlaßhyperglykämie. Sie war zweimal so erheblich, daß es zur Glykosurie kam.

Ist nun diese starke Hyperglykämie eine der Eröffnung der Bauchhöhle eigentümliche Folge oder tritt sie überhaupt nach jeder erheblicheren Operation auf? Um das zu entscheiden, habe ich als Parallelversuch die Amputation einer Hinterpfote gewählt einen an Dauer der Operation und an Blutverlust dem Bauchschnitt etwa gleichwertigem, aber was das Operationsterrain anlangt, wesentlich verschiedenen Eingriff. Dieser wurde in Versuch 17 mit, in Versuch 18 ohne Narkose ausgeführt, ein Hautlappen vorschriftsmäßig gebildet und über den Stumpf genäht. Die Blutentziehungen wurden, wie stets auch hier ohne Narkose gemacht. Beides waren Zuckertiere.

Nr.	1. Aderlaß		Pause zwischen		2. Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.	1. Aderlaß u. Amputation	Amputation u. 2. Aderlaß	Menge in g	Zucker in Proz.
17.	36,6	0,102	5¼ Std.	1 Std.	29,0	0,151
18.	36,5	0,098	4¼ „	2 „	33,5	0,131

Hier haben wir also auch eine deutliche Steigerung des Blutzuckergehaltes, die aber sehr viel geringer ist wie diejenige nach

1) In Versuch 14 war sie wohl nach 4½ Stunden schon fast abgeklungen.

Laparotomie und die vor allem Dingen den anormalen Wert 0,2 Proz. nicht erreicht.

Nehmen wir nun als weiteren Vergleich eine andere Operation, die sogar länger dauert wie eine Laparotomie, die Freilegung beider Nieren vom Rücken her. Die Operation machte ich in leichter Äthernarkose. Über die Technik s. u. Die freigelegten wurden alsbald reponiert und hierauf erst die Fascie, dann die Haut vernäht, das Tier danach vom Brett abgebunden und in den Käfig gesetzt. Auch bei diesen Versuchen kamen nur Zuckertiere zur Verwendung.

Nr.	Zeit zwischen Nierenfreilegung und nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß	
		Menge in g	Zucker in Proz.
19.	1 Stunde	28,7	0,098
20.	1 „	45,6	0,147
21.	1 1/4 „	29,6	0,153

Also auch hier Blutzuckerwerte, die sich nur wenig über den Durchschnitt des normalen erheben und die Werte bei der Hyperglykämie nach Eröffnung der Bauchhöhle nicht annähernd erreichen. Diese besonders starke Erhöhung durch die Eröffnung der Leibeshöhle dürfte wohl darauf beruhen, daß durch das Hantieren am Darme, durch die dabei angeregte peristaltische Unruhe, wohl auch den Zirkulationsreiz, den die Verletzung des Bauchfells selbst bedingt, eine erhöhte Resorption von Zucker aus den Verdauungsorganen in den Kreislauf hinein stattfindet, zum Teil möglicherweise direkt in größerem Maßstabe aus dem Chylus in die Blutbahn mit Umgehung der Pfortader und Leber.

4. Der Einfluß der Unterbindung der Ureteren.

Ich unterband zunächst beide Ureteren (im oberen Drittel) von der eröffneten Bauchhöhle aus, reponirte die Därme dann wieder und schloß die Bauchhöhle durch eine fortlaufende Naht, wie bei den Versuchen des letzten Abschnitts. Auch diese Operation wurde ebenfalls wie die Aderlässe ohne Narkose ausgeführt und zwar in Versuch 22 und 25 an Rübentieren, in 23 und 24 an Zuckertieren; in Versuch 23 hatte das Tier abweichend von dem sonst befolgten Regime nach 1 1/2 tägigem Hungern am Abend vor dem Versuch 26 g Rohrzucker auf 50 ccm Wasser erhalten, in Versuch 24 auch nach 1 1/2 tägigem Hungern 24 g Rohrzucker in 50 ccm Wasser.

Nr.	1. Aderlaß		Pause zwischen		2. Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.	1. Aderlaß u. Ureteren-unterbindung	Ureteren-unterbindung u. 2. Aderlaß	Menge in g	Zucker in Proz.
22.	21,3	0,145	1 1/2 Std.	1/2 Std.	49,8	0,128
23.	29,0	0,109	3 3/4 „	1 „	30,2	0,186
24.	30,3	0,104	3 3/4 „	1 „	26,3	0,221
25.	—	—	—	20 Min.	20,6	0,111

Bei Versuch 25 wurde keine Blutentnahme vor der Operation gemacht.

Wie man sieht, läßt sich aus diesen Versuchen ein Schluß auf die Beeinflussung des Blutzuckers durch die Ureterenunterbindung nicht ziehen. Die Hyperglykämie in Versuch 23 und 24 kann einfach Folge der Öffnung der Bauchhöhle sein. Bemerkenswert ist aber doch, daß im ersten Versuch sogar eine Verminderung eingetreten war, trotzdem zwei Momente, die Laparotomie und der wohl noch nicht ganz abgelaufene Einfluß des ersten Aderlasses den Zuckergehalt im umgekehrten Sinne hätten ändern können. Im letzten dieser Versuche wurde zwar kein primärer Kontrolladerlaß gemacht, doch war auch auch hier trotz des Bauchschnitts der Blutzucker nicht über den Durchschnittswert erhöht.

Um zu reineren Ergebnissen zu gelangen, vermied ich es in den folgenden Versuchen die Bauchhöhle zu eröffnen und unterband die beiden Ureteren extraperitoneal von hinten her. Die Technik der Operation ist die folgende:

Ein 5—6 cm langer Hautschnitt wird der Wirbelsäule parallel geführt und zwar so weit lateral, daß man gerade über der Längsfurche schneidet, welche die langen Rückenstrecker nach außen begrenzt. Hier trennt man die überbrückende Fascie, dringt stumpf in das Fett und Bindegewebe dieser Furche bis auf den M. obliquus abdominis externus, auf dem man transversal einige den Rippen parallel verlaufende Arterien ziehen sieht. Um möglichst wenig Blutverlust zu haben, schneidet man den Muskel diesen Gefässen parallel ein (also senkrecht zu dem Hautschnitt), schont diese also. Den so hergestellten 1 1/2—2 cm langen Schlitz hält man mit dem Finger offen, während die andere Hand durch die Bauchdecken hindurch von vorne her die Niere fixirt und sanft aus dem Schlitz herausdrängt. Alles Zerren muß dabei natürlich vermieden werden, damit das Bauchfell nicht einreißt und die Därme dann doch noch vorquellen. Man kann nun leicht den Ureter an der Niere unter-

binden, diese wieder durch den Schlitz versenken, dann die Fascie und schließlich die Haut vernähen. Unmittelbar danach wird die Operation an der anderen Niere in gleicher Weise vorgenommen, wobei man dessen eingedenk sein muß, daß die rechte Niere weniger leicht hervorzuholen ist, da sie höher sitzt und einen viel kürzeren Stiel hat wie die linke.

Nr.	Zeit zwischen Ureteren-unterbindung und Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
		Menge in g	Zucker in Proz.	
26.	1 Std.	30,6	1,107	Zuckertier
27.	70 Min.	42,6	0,113	Zuckertier
28.	1 Std.	35,9	0,109	Zuckertier
29.	1 Std.	31,8	0,128	Rübentier
30.	1½ Std.	23,8	0,110	Rübentier. Demselben waren 7 Stunden vor der Ureteren-unterbindung 32,7 g Blut mit 0,095 Proz. Zucker entnommen worden.

Bei diesen Versuchen, bei denen eine voraufgehende Blutentziehung nur in Versuch 30 gemacht wurde, fällt sofort der verhältnißmäßig niedrige Blutzuckergehalt auf, verhältnißmäßig niedrig, weil er dem durchschnittlichen normalen entspricht und sogar hinter dem leicht erhöhten zurückbleibt, wie wir ihn bei der bloßen extraperitonealen Freilegung der Nieren gefunden hatten.

Hier zunächst noch ein Wort über die Narkose. Es ist bekannt, daß schwere Narkosen zu (Hyperglykämie und) Glykosurie führen können. Wir hätten es also da mit einem das Studium des Zuckergehalts sehr störenden Faktor zu tun, deswegen sei hier folgendes bemerkt.

Ich habe nie schwere, sondern immer möglichst leichte Äthernarkosen angewendet, aus der die Tiere meist noch während oder jedenfalls schnell nach der Operation erwachten. Die Blutuntersuchung erfolgte, wie aus den Protokollen zu ersehen ist, doch meist eine Stunde oder noch längere Zeit später, als die Narkose längst vorbei war. Die letztgenannten Versuche können in dieser Hinsicht zum Beweise dafür dienen, daß eine Stunde nach beendeter Operation der Blutzuckergehalt derselbe war, gleichviel ob diese Operation mit oder ohne Narkose ausgeführt war. Bei den Versuchen 27—30 hatte ich narkotisiert, bei 26 nicht. Die Blutentziehungen sind übrigens in allen Versuchen dieser Arbeit ohne Narkose gemacht worden, nur in einigen Vorversuchen hatte ich bei Rübentieren das Blut in der Äthernarkose aus der Carotis entnommen

und Werte von 0,097 und 0,104 Proz. Zucker gefunden. Also weicht auch während einer (leichten) Äthernarkose der Blutzuckergehalt nicht von der Norm ab.

Auf die Frage, ob und wieweit längere Äthernarkosen imstande sind, den Gehalt an Blutzucker zu erhöhen, will ich hier gar nicht eingehen, sondern begnüge mich damit, festzustellen, daß bei der von mir befolgten Versuchsanordnung ein etwaiger Einfluß der Narkose als Fehlerquelle nicht in Betracht kommt.

5. Der Einfluß der Unterbindung der Nierengefäße oder der Exstirpation der Nieren.

Ich komme jetzt zu den Versuchen, in denen ich die Nieren durch Unterbindung ihres Gefäßstieles, d. h. der Arterie und Vene, beiderseits oder aber durch Exstirpation ausgeschaltet habe.

Die Unterbindung habe ich zuerst in fünf Versuchen von vorne mit Eröffnung der Bauchhöhle gemacht, einmal mit Kontrollentnahme von Blut am Tage vor der Operation, einmal 2½ Stunden vor dieser. Die Operationen wie die Blutentziehungen wurden ohne Narkose gemacht und zwar sämtlich an Rübentieren.

Versuch Nr.	Erster Aderlaß		Intervall zwischen 1. Aderlaß u. Operation	Intervall zwischen Operation u. 2. Aderlaß	Zweiter Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.			Menge in g	Zucker in Proz.
31.	19,9	0,085	2½ Std.	¾ Std.	22,8	0,161
32.	25,4	0,091	1 Tag	¾ „	27,5	0,247
33.	—	—	—	¾ „	36,1	0,233
34.	—	—	—	1 „	16,6	0,208
35.	—	—	—	2½ „	24,0	0,283

Also auch hier starke Steigerung des Blutzuckergehalts, die aber im Gegensatz zu den Ureterunterbindungen per laparotomiam in allen Fällen eingetreten ist. Doch ist aus diesen Versuchen nicht mit Sicherheit zu entnehmen, ob nur der Einfluß der Eröffnung der Bauchhöhle oder noch ein zweiter der Nierenabbindung vorliegt. Im Durchschnitt betrug der Wert nach der Unterbindung 0,226 Proz., nach der bloßen Laparotomie (Abschnitt I, 3, 7—13) 0,208 Proz. Der Unterschied ist zu gering, als daß man darauf allein den Satz stützen könnte, daß Laparotomie plus Nierenstielunterbindung den Blutzucker stärker steigere, als Laparotomie allein.

Ich ging deshalb auch hier zur extraperitonealen Unterbindung der Nierengefäße vom Rücken her über, die ich in Äthernarkose machte und zwar in den Versuchen 36—40, 42, 43 an

Zuckertieren, in Versuch 41 an einem Rübentier, in Versuch 44 an einem ausnahmsweise durch mehrtägige vorwiegende Brotfütterung auf Glykogen gemästeten Tier.

Versuch Nr.	Zeit zwischen Operation u. Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
		Menge in g	Zucker in Proz.	
36.	1 Std.	21,4	0,226	3½ Stunden nach diesem Aderlaß wurde ein zweiter gemacht: 28,7 g Blut mit 0,189 Proz. Zucker.
37.	"	36,5	0,303	—
38.	"	29,5	0,174	—
39.	"	40,0	0,204	—
40.	"	29,7	0,230	—
41.	1¼ Std.	29,1	0,221	7 Stunden vor der Nierenabbindung waren 23,2 g Blut mit 0,110 Proz. Zucker entnommen worden.
42.	3½ Std.	25,4	0,151	Tier etwas kollabiert.
43.	6 "	35,4	0,353	—
44.	1 "	29,6	0,366	7½ Stunden vor der Nierenabbindung 30,3 g Blut mit 0,112 Proz. Zucker entnommen.
45.	1¼ "	23,6	0,220	7 Stunden vor der Nierenabbindung erstmaliger Aderlaß von 34,9 g mit 0,088 Proz. Zucker.
46.	1½ "	30,7	0,133	—
47.	2½ "	38,1	0,126	—
48.	1¼ "	34,9	0,132	6 Stunden vor der Nierenabbindung erstmaliger Aderlaß von 33,2 g mit 0,093 Proz. Zucker.

Die Tabelle zeigt in den Fällen 36—41 eine starke Hyperglykämie, neben welcher die unbedeutende Steigerung des Zuckergehalts durch die bloße extraperitoneale Freilegung der Nieren (I, 19—21) gar nicht in Betracht kommt. Die Hyperglykämie kann noch nach mehreren Stunden sehr hoch sein (Versuch 43 mit 0,353 Proz. nach 6 Stunden), scheint aber doch im Laufe der Stunden abzunehmen (Versuch 36, 42.) Auch bei drei Kaninchen, die nicht speziell auf Glykogen gemästet waren (Versuch 45, 46, 47), sondern gewöhnliches Grünfutter bekommen hatten, ließ sich eine Steigerung feststellen, die im ersten dieser Versuche (45) sogar beträchtlich war, in den beiden anderen geringer, doch war auch hier der Zuckergehalt höher, als ich ihn bei gewöhnlicher Fütterung (vgl. I, 1) in der Norm gefunden hatte. In Versuch 48 endlich hatte ich das Tier, welches zuvor gemischtes Futter erhalten hatte, hierauf durch 2½ tägiges

Hungern glykogenarm gemacht; auch hier war noch eine deutliche Erhöhung des Zuckergehaltes zu verzeichnen.

Um zu sehen, ob etwa überhaupt die plötzliche Absperrung eines größeren Gefäßes eine Hyperglykämie höheren Grades verursacht, unterband ich ohne Narkose bei einem mit gewöhnlichem Futter ernährten Kaninchen die Arterie und Vena femoralis beiderseits, fand nach 1 1/2 Stunden aber den Blutzucker unverändert, nach derselben Operation bei einem Zuckertier ebenfalls nach 1 1/2 Stunden eine leichte Erhöhung, die aber hinter der durch Nierenausschaltung verursachten sehr zurückbleibt.

Nr.	1. Aderlaß		Pause zwischen		2. Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.	1. Aderlaß u. Operation	Operation u. 2. Aderlaß	Menge in g	Zucker in Proz.
49.	33,1	0,092	4 Std.	1 1/2 Std.	30,0	0,094
50.	27,6	0,105	4 Std.	1 1/2 Std.	33,8	0,145

Versuch 49 = Kaninchen mit gewöhnlichem Futter,
" 50 = Zuckertier.

Doppelseitige Nierenexstirpation, die ich nur extraperitoneal vom Rücken her vorgenommen habe, ebenfalls in leichter Äthernarkose, und zwar an drei Zuckertieren, hatte, wie zu erwarten war, denselben Einfluß wie die Ausschaltung durch Abbindung.

Versuch Nr.	Zeit zwischen Operation u. Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
		Menge in g	Zucker in Proz.	
51.	1 Std.	25,0	0,228	Zuckertier.
52.	1 1/4 "	30,6	0,299	Zuckertier.
53.	1 1/2 "	31,5	0,225	Zuckertier.

Die Ausschaltung der Nieren durch Exstirpation oder Abbindung bewirkt also regelmäßig eine starke Hyperglykämie. In der Literatur fand ich diesen Punkt nirgends ausdrücklich hervorgehoben, obgleich Blutuntersuchungen nach doppelseitiger Nephrektomie sehr zahlreich angestellt worden sind, hauptsächlich in den Arbeiten, die auf diesem Wege eine Erklärung des Wesens der Urämie zu finden hofften. Da richteten die Autoren ihr Augenmerk aber immer auf andere Körper, vor allem den Harnstoff, die Harnsäure oder die verschiedenen Salze. Zalesky (1865) [1],

1) Nikolaus Zalesky, Untersuchungen über den urämischen Prozeß und die Funktion der Nieren. Tübingen 1865.

Feltz und Ritter (1881)[1]), von Limbeck (1892)[2]), haben auf den Zuckergehalt des Blutes nicht weiter geachtet. Herter und Wakemann (1899)[3]) die noch neuerdings (beim Hunde) nach doppelseitiger Nierenfortnahme die Veränderungen der Alkalität, des Gehaltes an Harnstoff, Harnsäure, des Alkohol- und Ätherextraktes, der Salze usw. untersuchten, berichten nichts über den Blutzucker für sich.

Dagegen ist vielleicht hier eine Mitteilung von Bickel[4]) zu erwähnen, der bei Hunden, Katzen und Kaninchen das Blut nach der Nephrektomie auf Veränderungen des Gefrierpunkts und der elektrischen Leitfähigkeit untersuchte. Er fand eine Divergenz zwischen diesen beiden, indem die molekulare Konzentration erheblich zunahm, die elektrische Leitfähigkeit aber wenig oder gar nicht. Er schließt daraus, daß die erhöhte molekulare Konzentration des Blutes „vornehmlich auf Kosten von Nicht-Elektrolyten, in erster Linie organischen Substanzen . . . statt hat". Ein Beispiel einer solchen organischen Substanz, von der es lange bekannt ist, daß sie im Blute nach Nephrektomie stark vermehrt ist, ist ja der Harnstoff (nach Herter und Wakemann um das achtfache), der Blutzucker käme nun auch in Betracht.

Was den Nachweis von Hyperglykämie nach Nierenexstirpation anlangt, so finde ich nur in der Arbeit von Lewandowsky über den Phloridzindiabetes einige Angaben, die man wohl für diese verwerten kann, obgleich er selbst das nicht getan hat. Lewandowsky fand (seine Tabelle I, Versuch 2 und 3, Tabelle II, Versuch 10) bei drei normal ernährten Kaninchen 1 Stunde nach der Nephrektomie einen Blutzuckergehalt von 0,173, 0,132 und 0,187 Proz. Diese Werte scheinen dem Autor nicht als erhöht aufgefallen zu sein, obgleich er bei seinen 3 ebenso ernährten aber nicht operierten Tieren (Tabelle II, Versuch 5, 6, 7) sehr viel geringere Werte, 0,114, 0,079 und 0,093 Proz. fand. Unverständlich bleibt allerdings ein Gehalt von 0,058 Proz. nach Nephrektomie, den Lewandowsky einmal (Tabelle II, 9) verzeichnet (falls nicht etwa ein Druckfehler vorliegt!).

---

1) Feltz und Ritter, De l'urémie expérimentale. Paris 1881.

2) von Limbeck, Zur Lehre von der urämischen Intoxikation. Dieses Archiv. Bd. XXX. 1892. S. 180.

3) Herter und Wakemann, On alterations in the composition of the blood resulting from experimental double nephrectomy. — Journal of experimental medicine. Vol. IV. New-York 1899.

4) Bickel, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nierenausschaltung auf die elektr. Leitfähigkeit des Blutes. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XLVII. 1902. S. 480.

Um die Aderlaßhyperglykämie zu studieren, hat Lewandowsky bei einigen Kaninchen wiederholte Blutentziehungen in Zwischenräumen von 1—1½ Stunden gemacht und bei 3 normalen Tieren den Blutzuckergehalt dabei bis auf 0,242 bis 0,315 Proz., bei 2 nephrektomierten auf 0,403 und 0,470 Proz. getrieben. Also ein deutliches Plus bei den nephrektomierten Tieren, doch wohl, weil sich hier die Wirkung der Nephrektomie derjenigen des Aderlasses zugesellte.

Dann sind verschiedentlich Blutzuckerbestimmungen an Tieren mit Abtragung oder Abbindung der Nieren unter gleichzeitiger Phloridzinverabreichung gemacht worden; doch sind die Versuchsbedingungen dabei meist so, daß die Resultate in Bezug auf die Frage, die uns hier interessiert, nicht zu verwerten sind. So standen z. B. die beiden Hunde Minkowskis[1]) bereits stundenlang unter Phloridzinwirkung, ehe ihnen die Nieren exstirpiert wurden. Der erste Hund, der vor der Nephrektomie 0,074 Proz. gehabt, hatte 5 Stunden später, nachdem er gleich nach der Operation zum zweiten Male Phloridzin bekommen, 0,079 Proz., 17 Stunden nach der Nephrektomie 0,150 Proz. Der zweite Hund hatte, unvergiftet, 0,097 Proz., phloridzinisiert 0,077 Proz. Hierauf Nephrektomie, abermalige Phloridzininjektion. Nach 5 Stunden 0,085 Proz. Wieder Phloridzin, 20 Stunden nach der Nierenexstirpation 0,100 Proz., 26 Stunden 0,101 Proz., 44 Stunden 0,074 Proz. Zucker.

Coolen[2]) dessen Arbeit mir leider nicht im Original zugänglich war und den ich nach Lewandowsky zitiere, will nach Phloridzininjektion bei Kaninchen immer eine Vermehrung des Blutzuckers gefunden haben. Wie er zu diesem Ergebnis, das wir nach unseren heutigen Kenntnissen als ein irriges ansehen müssen, kam, interessiert uns hier nicht, wohl aber seine Bemerkung, daß die Hyperglykämie bei nephrektomierten Tieren stärker war als bei normalen.

Levene[3]) unterband bei drei bereits phloridzinisierten Hunden den Gefäßstiel beider Nieren und spritzte dann zum zweiten Male Phloridzin ein; 6—7 Stunden später fand er den Blutzucker einmal leicht verringert, einmal mäßig und einmal stark (von 0,106 auf 0,209 Proz.) erhöht. Bei vier Versuchen, wo er nur nach, nicht auch vor der Nephrektomie Phloridzin gab, fand er den Gehalt gleich oder etwas vermindert, in dreien von diesen Versuchen spricht er

1) Minkowski, Dieses Archiv. Bd. XXXI. 1893. S. 149.

2) Coolen, Archiv de pharmakodynamie. I. p. 267.

3) Levene, Studies in Phloridzin Glykosuria. Journal of physiology. Vol. XVII. 1894—95. London. p. 259.

nur von dem Prozentgehalt vor und nach der Operation, ohne anzugeben, wie lange vor und wie lange nachher die Blutentnahme gemacht wurde. Für unsere Frage ist also mit den Versuchen dieses Autors nicht viel anzufangen.

Dasselbe gilt auch von 4 Phloridzinversuchen von Lewandowsky (seine Tabelle III). Er fand, nachdem er den nephrektomierten Kaninchen das Glykosid eingespritzt hatte, zweimal ganz niedrige Werte 0,045 und 0,061 Proz., einmal einen mittleren 0,113 Proz., einmal einen ziemlich hohen 0,154 Proz. Doch fehlt hier zum Vergleich die Bestimmung des Normalgehaltes, es fehlt eine genauere Angabe, wie lange nach der Nephrektomie („einige Zeit?“) das Blut entnommen wurde.

Sicheres läßt sich also diesen Phloridzinarbeiten über den Einfluß der Nierenausschaltung auf den Blutzuckergehalt jedenfalls nicht entnehmen. Nur die zuvor angeführten Versuche Lewandowskys an nephrektomierten Tieren ohne Phloridzininjektion sind für uns brauchbar und sprechen zu Gunsten einer blutzuckererhöhenden Wirkung. Die Hyperglykämie durch Nierenausschaltung wäre also derjenigen durch Aderlaß und der durch Eröffnung der Bauchhöhle bedingten anzureihen. Es fragt sich, wie sie zu erklären ist.

Wenn der Harnstoffgehalt des Blutes nach Nierenabbindung stark ansteigt, so ist dies ohne weiteres verständlich, es ist eine Anhäufung eines Körpers, der normalerweise durch die Nieren ausgeschaltet wird und sich nun vor dem verschlossenen Ausgangstor staut. Anders liegt es aber beim Zucker, der ja nicht in den Harn übertritt. Höchstens im Diabetes könnte man eine Blutzuckersteigerung durch Nephrektomie als eine einfache Stauung auslegen, so in den beiden Versuchen von Minkowski, der bei pankreasdiabetischen Hunden 0,327 und 0,282 Proz., 7—8 Stunden nach Nierenexstirpation 0,666 und 0,606 Proz. Blutzucker fand. Schabad[1]), der den Zuckerstrom nicht durch Nephrektomie, sondern durch Ureterenunterbindung staute, sah dabei einmal die diabetische Hyperglykämie von 0,210 auf 1,29 Proz. steigen!

Doch bei meinen Versuchen handelte es sich eben nicht um diabetische Tiere, und da müssen wir nach einer anderen Erklärung suchen. Zu diesem Zwecke muß ich aber erst noch auf einige Versuche eingehen, in denen ich nicht den ganzen Gefäßstiel der Nieren, sondern entweder die Nierenarterien isoliert oder die Nierenvenen isoliert auf beiden Seiten unterband und danach die Wirkung auf den Gehalt des Blutzuckers untersuchte.

1) Schabad, zitiert nach Minkowski, a. a. O. S. 151.

6. Der Einfluß der isolierten Unterbindung der Nierenarterien oder Nierenvenen.

Diese Operationen wurden wie die im vorigen Abschnitt angegebenen in leichter Äthernarkose und zwar nur extraperitoneal vom Rücken her gemacht. Das Isolieren der Nierenarterie hat auf der rechten Seite, wo der Gefäßstiel so kurz ist, seine Schwierigkeiten, man muß mit großer Behutsamkeit zu Werke gehen, um die Vene ja nicht zu quetschen oder anzuritzen, da diese sonst leicht thrombosiert und der Effekt dann der einer Abbindung des ganzen Gefäßstiels sein würde.

Bei den Versuchen mit Unterbindung der Venen fällt einem die starke venöse Hyperämie des Organs auf, die Niere ist dunkelblaurot und stark geschwollen, in der Blase, die vor der Operation leer gedrückt worden war, sind nur einige Tropfen blutigen Harns oder anscheinend reinen Blutes enthalten. Auf dem Sektionsschnitt blutet die Niere stark; umgekehrt blutet sie bei der Arterienunterbindung kaum, ist im ganzen etwas blasser wie gewöhnlich, normal groß, Infarcierungen sind aber makroskopisch nicht zu sehen. Sehr schön war in einem Versuch, wo ich rechts den ganzen Gefäßstiel, links nur die Vene unterbunden hatte, der Unterschied zwischen der blauroten, geschwollenen 9,5 g schweren linken und der etwa normal aussehenden, viel kleineren, nur 7,9 g wiegenden rechten Niere.

Die Versuche ergaben folgendes:

Versuch Nr.	Fütterung	Unterbindung	Zeit zwischen Operation u. Aderlaß	Aderlaß	
				Menge in g	Zucker in Proz.
54.	Zuckertier	Beider Nierenvenen.	1 Std.	21,0	0,286
55.	Rübentier	do.	1¼ Std.	34,4	0,397
56.	Zuckertier	Der Vene links, der Arterie und Vene rechts	1½ Std.	23,4	0,324
57.	Rübentier	Beider Nierenarterien	1 Std.	27,3	0,137
58.	Rübentier	do.	1 Std.	24,1	0,116
59.	Zuckertier	do.	1 Std.	39,8	0,106
60.	Rübentier	do.	1½ Std.	36,7	0,168

Also ein ganz auffallender Unterschied, in der ersten Gruppe Steigerung des Zuckergehalts um das drei- bis vierfache des normalen, in der anderen Werte, die etwa normal sind oder zwar das normale Mittel überschreiten, aber nicht mehr wie das als Reaktion auf operative Eingriffe überhaupt vorkommen kann.

Wir finden also:

starke Hyperglykämie



1. nach Nierenabbindung
2. nach Nierenexstirpation
3. nach Nierenvenenunterbindung

dagegen keine oder wenigstens keine erhebliche

1. nach Nierenarterienunterbindung
2. nach Ureterenunterbindung.

Halten wir uns den Weg, den der zuckerhaltige Blutstrom durch die Niere zurücklegt (Arterie — Niere — Vene) vor Augen, so finden wir das den Eingriffen der zweiten Gruppe Gemeinsame darin, daß hier die Niere dem rückläufigen Teil dieses Weges erhalten bleibt, während sie bei denen der ersten Gruppe davon abgeschnitten ist. Die Sperrung oder das Offenbleiben der Nierenvenen ist maßgebend dafür, ob Hyperglykämie zu Stande kommt oder nicht.

Es muß also die Niere auf dem Wege der Venen den Blutzuckergehalt so beeinflussen können, daß keine übermäßige Steigerung desselben zu Stande kommt. Wie die Niere diese Regulierung besorgt, ist schwer zu sagen, möglicherweise, indem sie eine bestimmte Substanz in das Blut abgibt, welche den Zucker im Blute selbst irgendwie zu zerstören oder zu binden oder welche vielleicht die Leber irgendwie zu beeinflussen vermag, sodaß wir es also hier mit einer „inneren Sekretion“ der Niere zu tun hätten.

Die einzige Erklärungsmöglichkeit ist dies freilich nicht. Doch will ich hier nicht näher auf diese Frage eingehen.

7. Zusammenfassung.

Der normale Blutzuckergehalt überschreitet beim Kaninchen auch bei besonders kohlehydratreicher Nahrung den Wert von 0,150 Proz. nur ausnahmsweise und erreicht niemals unter normalen Verhältnissen 0,200 Proz.

Dieser Blutzuckergehalt kann nun durch die verschiedensten Eingriffe erhöht werden, aber nicht so, daß jeder Eingriff in gleichem Maße erhöhend wirkt, vielmehr waltet eine gewisse Gesetzmäßigkeit ob, indem gewisse Eingriffe nur einen geringen blutzuckererhöhenden Einfluß aufweisen, andere dagegen regelmäßig eine sehr starke Steigerung, oft auf das zwei- bis vierfache des normalen im Gefolge haben.

Zunächst kommt eine ganz leichte Hyperglykämie nach allen einigermaßen erheblichen Operationen vor, ohne daß also der Ort der Operation von Bedeutung wäre. Diese Hyperglykämie übersteigt die oberen Grenzen der normal zu beobachtenden Werte nicht.

Nach dieser leichten als „allgemeine Operationsreaktion“ zu bezeichnenden Hyperglykämie kommt als zweite die Aderlaßhyperglykämie, die nur wenig stärker ist, nach Schencks und meinen Versuchen die obere Grenze des normalen nicht wesentlich, nach Lewandowsky allerdings, besonders nach gehäuften Aderlässen den als anormal anzusehenden Grenzwert 0,2 Proz. doch öfters erheblich überschreitet.

Stärker wird der Blutzuckergehalt nun noch im Sinne der Erhöhung durch die Eröffnung der Bauchhöhle beeinflußt.

Ebenso hoch, vielleicht noch etwas höher in der Skala der hyperglykämisierenden Eingriffe steht dann die Nierenabsperrung durch Unterbindung des Nierenstiels oder der Nierenvenen oder durch Exstirpation der Nieren.

Beide bewirken eine so starke Zuckerausschüttung ins Blut (eine nahezu maximale, scheint es), daß durch Kombination beider Eingriffe eine noch viel darüber hinausgehende Steigerung (etwa Summation) nicht bemerkbar ist.

Bei Kaninchen, die nicht besonders mit Kohlehydraten gemästet sind, ist die durch Eröffnung der Bauchhöhle und durch Nierenausschaltung hervorgerufene Steigerung des Blutzuckergehalts eine geringere; sie ist nach Nierenausschaltung aber auch bei absichtlich herabgesetztem Glykogenvorrat noch deutlich nachzuweisen.

II. Die Diuretinhyperglykämie.

1. Hyperglykämie und Glykosurie im Diuretindiabetes.

Nachdem ich mich durch einige Vorversuche davon überzeugt hatte, daß nach Diuretin, dessen ich mich übrigens regelmässig bediente, immer bei so vorbereiteten Kaninchen, wie es meine Rüben- und Zuckertiere waren, Glykosurie eintritt, prüfte ich zunächst die Angaben von Richter über die Hyperglykämie hierbei nach. Er hatte starke Steigerungen des Zuckergehaltes gesehen z. B. von 0,115 auf 0,201 Proz., von 0,132 auf 0,224 Proz. Meine Versuche hatten dasselbe Ergebnis. Ich variierte jedoch mit der Zeit, die ich zwischen Diuretinverabreichung und Blutentziehung verstreichen ließ, zwischen 12 und 120 Minuten, habe in einigen Versuchen also früher Blut entzogen, wie Richter. Zum Versuch 70 wurde ein Zuckertier, zu allen übrigen Rübentiere benützt. Die intravenösen Injektionen wurden durchgehends in die Ohrvene hinein gemacht. Der Urin wurde vor der Diuretineinspritzung ausgedrückt, zum zweiten Male dann wieder vor der folgenden Blutentziehung. In letzterer Portion wurde in allen Versuchen Zucker gefunden, einige Male auch quanti-

tativ durch Polarisation bestimmt. So enthielt der Harn in Versuch 66 0,45 Proz., in Versuch 67 0,6 Proz., in Versuch 68 0,8 Proz. Zucker.

Versuch Nr.	Erster Aderlaß (vor der Injektion)		Zeit zwischen 1. Aderl. u. Injekt.	Diuretindosis	Zeit zwischen Injekt. u. 2. Aderl.	Zweiter Aderlaß (nach der Injektion)	
	Menge in g	Zucker in Proz.				Menge in g	Zucker in Proz.
61.	—	—	—	0,5 intraven.	12 Min.	34,6	0,208
62.	—	—	—	0,5 intraven.	15 Min.	30,8	0,287
63.	26,8	0,143	24 Std.	1,2 subkutan	30 Min.	26,2	0,177
64.	12,9	0,169	"	1,2 subkutan	45 Min.	27,7	0,331
65.	28,1	0,112	3¾ Std.	0,5 intraven.	70 Min.	42,5	0,222
66.	27,6	0,095	2¾ Std.	0,5 intraven.	75 Min.	36,2	0,190
67.	28,4	0,101	24 Std.	0,4 intraven.	"	38,1	0,204
68.	—	—	—	0,4 intraven.	"	42,0	0,272
69.	23,6	0,097	2¾ Std.	0,5 intraven.	90 Min.	25,1	0,166
70.	22,7	0,118	1½ Std.	1,5 subkutan	120 Min.	26,7	0,265

Hiernach ist in der Tat die Hyperglykämie ein beim Diuretindiabetes regelmäßiger Befund.

Wie beides nun zusammenhängt, die Hyperglykämie und die Glykosurie, das kann man sich zunächst auf verschiedene Weise zurecht legen.

Man kann mit Paul Friedrich Richter eine primäre Wirkung auf die Leber annehmen, wodurch es zu einer starken Glykogenausschüttung, zu Hyperglykämie und nun erst sekundär wie auch bei anderen Diabetesformen z. B. dem Pankreasdiabetes zum Übertritt von Zucker in den Harn kommt. Daß dem so sei, glaubte Richter einmal aus der Tatsache der regelmäßig vorhandenen Hyperglykämie und dann aus der Glykogenverarmung der Leber in Diuretindiabetes schließen zu können.

Beides konnte jedoch auch sekundär sein, der Ausdruck einer Hyperkompensation nach primärer renaler Glykosurie, wie dies in der Einleitung dieser Arbeit bereits auseinandergesetzt wurde.

Wenn Jakobj die Bedeutung der Steigerung der Diurese für das Zustandekommen der Glykosurie betont (in Fällen, wo die diuretische Wirkung von Coffeinpräparaten sehr schwach war, blieb

auch die Glykosurie aus), so erinnert das an eine schon länger bekannte, ebenfalls durch starken Sekretionsstrom bedingte Glykosurie, die sogenannte Durchspülungsglykosurie von Bock und Hoffmann[1]). Jakobj selbst erwähnt dieses Beispiel auch. Doch läßt sich gerade durch Vergleich seiner Versuchsprotokolle mit denen von Bock und Hoffmann zeigen, daß doch ein Unterschied zwischen den beiden Glykosurien besteht, trotz der Rolle, welche die Diurese bei beiden spielt. In Jakobjs Versuchen tritt der Zucker sehr bald auf, schon in dem aufgesammelten Harn der ersten 5—7 Minuten (Jakobjs Versuche II und IV) nach Einspritzung des Coffeinpräparates und zwar schon beim ersten Anstieg, nicht immer erst auf der Höhe der Diurese (Versuch IV); bei Bock und Hoffmann trat „die Polyurie immer eher auf als die Zuckerausscheidung; wenn man aber sehr schnell bedeutende Mengen Salzwasser einströmen läßt (100 ccm und mehr in den ersten fünf Minuten), so können beide Erscheinungen so schnell nacheinander auftreten, daß, wenn man allen Urin der ersten Viertelstunde zusammen nimmt, man glauben kann, das Tier habe von vorneherein Zucker ausgeschieden. Bei vorsichtigem Einströmen dagegen (25—30 ccm in fünf Minuten[1]) beginnt meist erst nach 20 Minuten und später der Harn reichlich zu werden, und es kann länger als 1 Stunde dauern, ehe sich Zucker zeigt".

Ausserdem handelt es sich beim Salzwasserdiabetes um Harnfluten, die im Vergleich zu der Coffeindiurese der Jakobjschen Tiere geradezu als riesig zu bezeichnen sind. Dieser starke Flüssigkeitsstrom reißt schließlich den Zucker durch das Nierenfilter mit fort, so lange bis die Leber glykogenfrei gespült ist. Endlich ist das Verhalten des Blutzuckergehalts ein verschiedenes. Dieser ist im Salzwasserdiabetes beim ersten Übertritt von Zucker in den Harn noch nicht sicher vermehrt, kann dies aber bei fortdauernder Salzwassereinspritzung in das Blut werden. Beim Diuretindiabetes hingegen tritt, wie ein Teil der oben angeführten Versuche zeigt, ganz früh schon, und wie wir später sehen werden, fast unmittelbar nach der Injektion die Hyperglykämie ein, und zwar gleich eine solche sehr hohen Grades.

Gerade das so sehr frühzeitige Auftreten der Hyperglykämie im Coffeindiabetes, zu einer Zeit also, wo von einem beträchtlichen Zuckerverlust durch Übertritt in den Harn noch nicht die Rede sein

1) Bock und Hoffmann, Über eine neue Entstehungsweise von Melliturie. Reichert-Du-Bois-Reymonds Archiv. 1871. S. 550. — Dieselben, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874.



kann, bereitet der Auffassung, es handle sich um eine primäre renale Glykosurie mit sekundär hepatogener hyperkompensatorischer Glykogenausschüttung erhebliche Schwierigkeiten. Es müßte nicht die Größe des Zuckerverlustes, sondern die bloße Tatsache des beginnenden Zuckeraustritts durch die Niere in den Harn den Reiz abgeben, der gleichsam reflektorisch eine solche Hyperkompensation auslöst[1]).

Doch ließ sich die Frage weder durch die vorliegenden Versuche Jakobjs und Richters noch durch bloße mehr oder minder aprioristische Überlegungen, sondern nur mit Hilfe weiterer Experimente entscheiden. Und zwar handelte es sich darum, folgendes festzustellen.

1. Gelingt es im Versuch einen Zeitpunkt abzupassen, wo noch nicht beides, Hyperglykämie und Glykosurie, sondern erst das eine vorhanden ist, und sich hieraus dann ohne weiteres ergibt, welches von beiden das primäre sei?

2. Kommt es auch zur Hyperglykämie, wenn man eine renale Wirkung des Diuretins von vorneherein durch Nierenabbindung oder Nephrektomie ausschließt?

3. Kommt es ferner zur Hyperglykämie, wenn man das Zustandekommen eines Diuresestroms durch Unterbindung der Ureteren verhindert?

2. Die Hyperglykämie ist das Primäre.

Aus Richters Versuchen ist nichts zur Lösung der ersten dieser drei Fragen zu entnehmen. Er bestimmte den Zuckergehalt im Blute immer erst zu einer Zeit, wo schon beides vorhanden war, die Hyperglykämie nnd die Glykosurie und nahm, wie oben bereits wiedergegeben, einfach die Hyperglykämie als das Primäre an.

Jakobj hatte keine Bestimmungen des Blutzuckers gemacht; da er aber in einigen Versuchen (1, 2, 4, 5) das Auftreten der Glykosurie schon in den ersten Minuten nach der Injektion des Coffeinpräparates festgestellt hatte, so ließ dieser Umstand befürchten, daß es vielleicht überhaupt nicht möglich sein würde, dieser Glykosurie

---

1) Lewandowsky fand bei 2 Tieren während des Phloridzindiabetes 0,041 und 0,106 Proz.; nachdem dieser abgeklungen, keine Glykosurie mehr vorhanden war, 0,134 und 0,195 Proz. Letztere Zahlen sind vielleicht einfach als Normalwert dieser Tiere zu deuten, zu dem sie zurückkehrten, nachdem die Phloridzinhypoglykämie abgelaufen war. Immerhin sind die Werte (auch ein dritter 0,178 Proz. nach einer Woche) recht hoch (Lewandowsky hatte bei 3 normalen Tieren nur 0,114, 0,089, 0,093 Proz. gefunden), sodaß nicht ausgeschlossen ist, daß wir hier vielleicht eine „hyperkompensatorische“ Glykämie vor uns haben, die dann freilich erst im Gefolge starker Zuckerverluste eintritt.

noch zuvorzukommen und vor deren Auftreten eine primäre Hyperglykämie, wie Richter sie annimmt, aufzudecken.

In den folgenden Versuchen habe ich aber doch, indem ich bereits 4 und 5 Minuten nach der intravenösen Diuretininjektion Blut entnahm, eine bedeutende Hyperglykämie gefunden zu einer Zeit, wo noch kein Zucker im Harn nachzuweisen war.

Versuch 71.

Zuckertier, dem vormittags 11 h. 45 m. 39,1 g Blut mit 0,090 Proz. Zucker entzogen werden.

Nachmittags 4 h. 45 m., nachdem die Blase nicht vollständig ausgedrückt (Urin zuckerfrei), Injektion intravenös von 0,4 Diuretin.

4 h. 50 m. 44,4 Blut mit 0,291 Proz. Zucker entnommen. Hierauf sofort die Bauchhöhle über der Symphyse eröffnet, die Blase völlig durch Anschneiden entleert: 34 ccm zuckerfreien Harns! Versuch abgebrochen.

Versuch 72.

Sehr grosses kräftiges Zuckertier (3500 g). In die Blase ein Glaskatheter eingeführt und der Urin (nicht vollständig) ausgedrückt (zuckerfrei). Dann (nachmittags 5 h. 10 m.) 0,4 Diuretin in die Ohrvene.

5 h. 14 m. 42,2 g Blut mit 0,215 Proz. Zucker entnommen. 17 ccm Harn abgedrückt: zuckerfrei (Trommer, Gärung).

5 h. 18 m. 62 ccm Harn, ebenfalls zuckerfrei (Trommer, Gärung).

5 h. 28 m. 32 ccm Harn, Spur Zucker.

6 h. 9 ccm Harn, reichlich Zucker.

7 h. 3 ccm Harn, reichlich Zucker.

Dass in Jakobjs Versuchen der Übertritt des Zuckers in den Harn eher erfolgte wie in den meinen, liegt, glaube ich, an folgendem. Jakobj bereitete seine Tiere unter anderem dadurch zum Versuche vor, daß er ihnen eine Naunynsche Blasenkanüle[1]) einband und zu diesem Zwecke die Bauchhöhle oberhalb der Symphyse eröffnete. Es ist also nach den im ersten Teil der Arbeit mitgeteilten Erfahrungen sehr wahrscheinlich, daß Jakobjs Tiere, ehe er überhaupt das Coffeinpräparat einspritzte, schon hyperglykämisch waren und so zum Eintreten einer Glykosurie prädisponiert. Der starke Diuresestrom hatte es dann um so leichter, den überschüssigen Zucker in den Harnstrom mitzureißen. In meinem einen Versuche ist diese Klippe dadurch vermieden, daß die Bauchhöhle überhaupt erst nach der Blutentnahme eröffnet wurde, im zweiten wurde das Abdomen überhaupt nicht eröffnet, und der Urin nur durch Expression und Katheterismus gewonnen.

1) Abbildung in diesem Archiv. Bd. III. S. 102.

Beide Versuche sprechen für primäre Hyperglykämie.

Dies veranlaßte mich, zu prüfen, ob das Diuretin auch in den Fällen, wo es nicht zum Diabetes, d. h. zu Harnflut plus Glykosurie führt, also bei gewöhnlicher Fütterung, doch wenigstens eine Hyperglykämie hervorrufe. Das war in der Tat regelmäßig der Fall, wenn auch die Hyperglykämie entsprechend dem geringeren Kohlehydratvorrat des Organismus nicht so stark ausfiel, wie in den bisherigen Versuchen und nie die oberen Grenzen normal zu beobachtender Zuckerwerte überstieg. (Versuch 73—76).

Nr.	Erster Aderlaß (vor der Injektion)		Pause zwischen 1. Aderlaß u. Injekt.	Diuretin-dosis	Pause zwischen Injekt. u. 2. Aderlaß	Zweiter Aderlaß (nach der Injektion)	
	Menge in g	Zucker in Proz.				Menge in g	Zucker in Proz.
73.	22,8	0,107	1 Tag	1,5 subkutan	$3^1/_2$ Std.	29,0	0,143
74.	39,2	0,108	1 Tag	0,4 intraven.	$1^1/_4$ Std.	50,8	0,138
75.	37,6	0,113	1 Tag	0,4 intraven.	1 Std.	36,6	0,131
76.	31,7	0,090	7 Std.	0,4 intraven.	1 Std. 20 Min.	32,8	0,115

Zusatz zu Versuch 71 und 72. In den beiden Versuchen (71 und 72) wurde die Blase vor der Diuretininjektion nicht ganz ausgedrückt. Die erste Harnportion nach der Injektion bestand also großenteils noch aus Harn, der vor dem Beginn des Versuchs noch in der Blase geblieben, plus dem ersten Diuretinharn. Um nun dem Einwand zu begegnen, daß möglicherweise infolge der starken Verdünnung mit dem in der Blase verbliebenen Harnrest kleine Mengen von Zucker sich dem Nachweis hätten entziehen können, sei hier ein weiterer Versuch mitgeteilt, in dem die Blase vor der Diuretininjektion vollständig entleert wurde und der dann doch zu demselben Ergebnis wie die beiden anderen Versuche führte, daß die Hyperglykämie früher eintritt wie die Glykosurie.

Versuch 77.

Zuckertier von 1860 g Gewicht.

Es wird ein kleiner Glaskatheter in die Blase per urethram eingeführt und diese ganz ausgedrückt. Urin zucker- und eiweißfrei. Katheter bleibt nunmehr liegen.

4 h. 52 m. 0,4 Diuretin in die Ohrvene.

4 h. 57 m. 26,9 g Blut mit 0,206 Proz. Zucker entnommen.

Unmittelbar danach 2 ccm Harn entleert; zuckerfrei.

5 h. 10 m. $1^3/_4$ ccm Harn, zuckerhaltig.

5 h. 20 m. 6 ccm Harn, stark zuckerhaltig.
5 h. 35 m. 6½ ccm Harn, stark zuckerhaltig.
5 h. 50 m. 4 ccm Harn, stark zuckerhaltig.
Spur Blut.
Versuch abgebrochen.

Das Auftreten von Hyperglykämie noch vor der Glykosurie und von Hyperglykämie ohne Glykosurie dürfte wohl beweisen, daß Paul Friedrich Richter im Rechte ist, wenn er die Hyperglykämie nicht als eine sekundäre, hyperkompensatorische, sondern als primär hepatogene bezeichnet.

3. Nierenabbindung und Diuretineinspritzung.

Wir sahen, daß die beiderseitige Abbindung des Nierenstiels eine starke Hyperglykämie erzeugt, sowohl wenn sie von der Bauchhöhle aus als wenn sie extraperitoneal von hinten her ausgeführt wird. Die Hyperglykämie ist eine so große, daß im ersteren Fall durch das Hinzukommen des Einflusses der Bauchhöhleneröffnung kaum noch eine weitere Steigerung stattfindet. Ich versuchte nun zunächst festzustellen, ob die durch den erwähnten Eingriff hervorgerufene starke Steigerung des Blutzuckergehalts durch Diuretininjektion etwa eine noch erheblich stärkere weitere Erhöhung erfahren würde.

Im Durchschnitt aus den Versuchen 31—35 betrug der Zuckergehalt nach Bauchschnitt plus Nierenabbindung 0,226 Proz., im Durchschnitt aus den hier folgenden 6 Versuchen nach Bauchschnitt + Nierenabbindung + Diuretininjektion 0,255 Proz.

Die Versuche wurden sämtlich an Rübentieren gemacht (78—83), die Arteria und Vena renalis beiderseits nach Eröffnung der Bauchhöhle unterbunden und hierauf das Diuretin injiziert.

Nr.	Die nach der Operation injizierte Diuretindosis	Zeit zwischen Injektion u. nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
			Menge in g	Zucker in Proz.	
78.	0,5 subkutan	½ Std.	22,0	0,176	—
79.	0,5 intraven.	¾ Std.	30,4	0,227	—
80.	0,5 intraven.	40 Min.	24,7	0,278	—
81.	0,5 intraven.	1 Std.	25,5	0,265	—
82.	1,0 subkutan	2¼ Std.	23,2	0,230	—
83.	0,4 intraven.	35 Min.	18,4	0,353	Tags zuvor waren hier 20,2 g Blut mit 0,104 Proz. Zucker entnommen worden.

Es besteht also ein kleines Plus zu Gunsten der Diuretintiere. Wenn man aber sieht, wie sehr auch in ein und derselben Serie die Werte

auseinander gehen (so von 0,176—0,353 Proz.), so wird man es doch kaum wagen, bestimmte Schlüsse aus dieser Zusammenstellung zu ziehen.

Auch die beiden Parallel-Versuche, die ich hier noch anfüge, und die auch wieder einen kleinen Unterschied zu Gunsten des mit Diuretin behandelten Kaninchens zeigen, sind, weil eben der Unterschied ein zu geringer ist, nicht sicher beweisend.

Versuch 84.

Ein Kaninchen erhält nach 2½tägigem Hungern 16 g Rohrzucker in 40 ccm Wasser gelöst mit der Sonde in den Magen eingeführt, und zwar abweichend von der Versuchsanordnung, die sonst bei den Zuckertieren innegehalten wurde, des Morgens um 8 Uhr. Dann während des Versuchstages nichts weiter.

Nachmittags 3½ Uhr Unterbindung der Arteria und Vena renalis beiderseits per laparotomiam.

Um 7 Uhr abends 30,8 g Blut entnommen mit 0,321 Proz. Zucker.

Versuch 85.

Dieselben Versuchsbedingungen bei einem etwa gleichgroßen Tier.

Zuckerverabreichung morgens 8 Uhr.

Um 3½ Uhr dieselbe Operation, aber mit unmittelbar nachfolgender intravenöser Injektion von 0,4 Diuretin.

Um 7 Uhr abends 24,6 g Blut entnommen mit 0,366 Proz. Zucker.

Die störende Mitwirkung des Einflusses der Laparotomie vermied ich bei folgenden Versuchen mit extraperitonealer Unterbindung a tergo und nachfolgender Diuretineinspritzung. (Versuch 86—88).

Die Versuche wurden an Zuckertieren gemacht.

Nr.	Die nach der Operation injizierte Diuretindosis	Zeit zwischen Injektion und nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß	
			Menge in g	Zucker in Proz.
86.	0,4 intravenös	1 Stunde	35,9	0,259
87.	0,4 intravenös	1 Stunde	31,1	0,212
88.	0,4 subkutan	1 Stunde	31,7	0,265

Dieselbe Operation, aber ohne Diuretineinspritzung hatte im Durchschnitt aus den Versuchen 36—41, wo der Aderlaß ebenfalls 1 Stunde nach der Operation gemacht wurde, einen Gehalt von 0,226 Proz. Zucker ergeben[1]). Der Durchschnitt aus den Versuchen von Nierenstielunterbindung a tergo plus Diuretineinspritzung be-

1) Mit Versuch 41 wäre der Durchschnitt 0,246 Proz.; doch war in diesem Versuch die Fütterung eine abweichende (s. o.).

trägt 0,254 Proz. Also auch hier eine zu kleine Differenz zu Gunsten des Diuretins als daß sich Beweisendes daraus schließen ließe. Wir müssen auch hier sagen, daß durch den operativen Eingriff eine so hohe Hyperglykämie zu Stande kommt, daß eine erhebliche sich dazu addierende Wirkung des Diuretins nicht zu Tage tritt.

Nun haben wir aber in der extraperitonealen Unterbindung der Nierenarterien a tergo einen Eingriff kennen gelernt, der den Blutzuckergehalt, wenn überhaupt, sehr wenig in die Höhe treibt und der zugleich erlaubt, bei der Diuretininjektion eine renale Wirkung auszuschließen.

In den Versuchen 89 (Rübentier), 90 (Zuckertier) und 91 (Zuckertier), wurden so beiderseits die Nierenarterien extraperitoneal unterbunden und unmittelbar danach das Diuretin verabfolgt.

Nr.	Die nach der Nierenarterienunterbindung injizierte Diuretindosis	Zeit zwischen Injektion und nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß	
			Menge in g	Zucker in Proz.
89.	0,4 intravenös	1 Stunde	33,0	0,309
90.	0,4 intravenös	1 Stunde	35,7	0,283
91.	0,4 intravenös	1 1/4 Stunde	31,8	0,330

Bemerkt sei, daß in diesen 3 Versuchen die Blase, die vor der Diuretininjektion ausgedrückt worden war, auch nach dem Aderlasse, wonach das Tier getötet und seziert wurde, leer gefunden wurde.

Wir haben also in diesen Versuchen eine sehr starke Hyperglykämie, im Durchschnitt 0,307 Proz., während ich bei demselben Eingriff ohne Diuretin einen Durchschnittszuckergehalt von 0,132 Proz. (in den Versuchen 57—60) gefunden hatte. Dies ist ein so großer Unterschied, daß er sicher beweisend ist und zwar dafür, daß auch ohne die Möglichkeit renaler Einwirkung das Diuretin Hyperglykämie hervorruft. Die Tatsache, daß die Harnblase eine Stunde nach der Diuretininjektion leer war, zeigt zugleich, daß das Diuretin sicher von den Nieren abgesperrt war und nicht etwa auf Umwegen (durch Lymphbahnen) doch noch die Nieren hatte erreichen und beeinflussen können.

4. Unterbindung der Ureteren und Diuretininjektion.

Eine Reihe von Versuchen, wo ich die doppelseitige Ureterenunterbindung von der offenen Bauchhöhle aus unternahm, hierauf das Diuretin injizierte und dann zumeist eine beträchtliche Hyperglykämie erzielte, will ich hier nicht anführen, da diese Versuche wegen des dreifachen Einflusses der Laparotomie, der Ureterenunter-

bindung und des Diuretins für die Wirkung des letzteren Faktors allein nichts beweisen können.

Wohl sind aber die Versuche beweisend, wo das Diuretin injiziert wurde, nachdem die Ureteren extraperitoneal von hinterher, wie das oben geschildert ist, unterbunden waren. (Versuche 92—94.) Die Diuretininjektion wurde gleich nach der Ureterenunterbindung vorgenommen. Zu Versuch 92 und 93 wurden Zuckertiere, zu 94 ein Rübentier verwendet.

Nr.	Die nach der Operation injizierte Diuretindosis	Zeit zwischen Injektion u. nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
			Menge in g	Zucker in Proz.	
92.	0,4 intraven.	1 Std.	40,5	0,305	—
93.	0,4 intraven.	1¼ Std.	32,1	0,252	—
94.	0,4 intraven.	¾ Std.	19,4	0,236	Tags zuvor waren hier 18,1 g Blut mit 0,114 Proz. Zucker entnommen worden.

Danach betrug der Blutzuckergehalt durchschnittlich 0,264 Proz. Zucker, während er bei derselben Operation ohne Diuretin in den Versuchen 26—30 durchschnittlich 0,113 Proz. betragen hatte. Also auch hier Hyperglykämie trotz Sperrung des Harnstromes.

5. Zusammenfassung.

Alle drei Wege haben uns also zum selben Ziele geführt.

Der Nachweis ist erbracht, daß im Diuretindiabetes die Hyperglykämie der Glykosurie vorangeht, daß sie auch dann zu Stande kommt, wenn eine renale Wirkung dieses Körpers durch Unterbindung beider Nierenarterien ausgeschlossen oder wenn der Sekretionsstrom durch Unterbindung der Ureteren verlegt ist.

Die von Richter ausgesprochene Ansicht, daß das Diuretin eine direkte Wirkung auf die Leber[1]) ausübe, hat sich demnach als richtig erwiesen. In diesem Sinne wäre also auch die Diuretinglykosurie nicht als renale aufzufassen, sondern einfach als Folge der Hyperglykämie.

Ob aber deswegen der reichliche durch das Diuretin hervorgerufene Sekretionsstrom, also die renale Wirkung des Diuretins, wirklich so ganz bedeutungslos für das Eintreten der Glykosurie

1) Diese wird dabei, wie Richter ausführt, unfähig, als Reservoir für die in Form von Glykogen aufgespeicherten Kohlenhydrate zu dienen und zwar wahrscheinlich infolge von Vasomotorenwirkung auf die Leberblutgefäße (a. a. O. S. 476).

ist, wie Richter dies will, möchte ich doch dahin gestellt sein lassen. Ich glaube, man muß in dieser Hinsicht doch die Regelmäßigkeit hervorheben, mit der bei den in geeigneter Weise gefütterten Tieren die Glykosurie eintritt, während sie nicht selten, selbst bei einem Blutzuckergehalt von 0,20 Proz. ausbleibt, wenn man den Blutzuckergehalt durch andere Eingriffe, z. B. die Eröffnung der Bauchhöhle, in die Höhe [1]) treibt. Lewandowsky gibt sogar an, keine Glykosurie beobachtet zu haben, wenn er durch ein- oder mehrmaligen Aderlaß den Blutzucker bis über 0,3 Proz. gesteigert hatte.

Wie hoch bei den Diuretintieren der Blutzuckergehalt genau in dem Augenblicke gestiegen war, als der Zuckerübertritt in den Harn erfolgte, läßt sich nach meinen Versuchen freilich nicht sagen, wo der Gehalt einige Male vor, meist aber zu verschiedenen Zeiten nach dem Eintreten der Glykosurie bestimmt wurde. Doch wurde diese letztere im Diuretindiabetes, wie aus einigen Versuchen von Richter [2]) und mir [3]) hervorgeht, wenigstens noch unterhalten durch einen Blutzuckergehalt, der unter 0,2 Proz. betrug.

Danach scheint vielleicht doch im Diuretindiabetes der Übergang von Zucker in den Harn leichter stattzufinden, als es sonst bei Hyperglykämie gleichen Grades der Fall ist. Und da wäre es denn doch wohl der starke Sekretionsstrom, der diesen Übergang in den Harn erleichtert. Wenn wir also auch als das Wichtigste, Wesentliche für das Zustandekommen der Diuretinglykosurie die Hyperglykämie ansehen müssen, so ist doch wohl auch das Mitwirken der verstärkten Sekretion, also des renalen Moments, nicht ganz auszuschließen. Es wäre dann anzunehmen, daß die Leber- und die Nierenschleuse beide durch das Diuretin dem Zuckerstrom eröffnet werden.

---

1) Und zwar bei Tieren, die in der gleichen Weise gefüttert waren wie die mit Diuretindiabetes.

2) Richter, a. a. O. S. 469, Versuch 3.

3) S. o. Versuch 63 und 69.

IV.

Zur Frage über die chemische Zusammensetzung und die pharmakologische Wirkung der Preisselbeere (Vaccinium vitis idaea L.).

Von

Mag. Arth. Kanger,

Laborant am pharmazeutischen Institute der Kaiserl. Neurussischen Universität zu Odessa.

Wie schon der Titel vorliegender Arbeit besagt, hat dieselbe einerseits eine chemische Untersuchung der Preißelbeere, andererseits eine Prüfung derselben in pharmakodynamischer Hinsicht zum Gegenstande. Bevor ich jedoch auf eine nähere Besprechung dieser meiner Untersuchungen eingehe, seien mir zuvor einige Bemerkungen gestattet, die gewissermaßen die Berechtigung, vielleicht auch die Notwendigkeit einer Bearbeitung des gewählten Themas erhärten sollen.

Die Preißelbeere — in den baltischen Provinzen Strickbeere genannt — hat sich in der Volksmedizin (besonders in Rußland) den Ruf eines vorzüglichen Antirheumaticums erworben. Diese antirheumatische Wirkung wird von den resp. Patienten mit einem solchen Nachdruck betont, daß auch die medizinische Fachwelt auf dieses Mittel aufmerksam wurde, und ist letzteres dann auch ärztlicherseits vielfach, dabei mit vorzüglichem Erfolg, verordnet worden. Wir können deshalb in den letzten Jahren — bei uns in Rußland wenigstens — von der Preißelbeere schon nicht mehr gut als von einem bloßen Volksmittel reden. Es ist das Kraut gleichfalls Gegenstand einiger klinischen Versuche gewesen; bei letzteren mangelte es jedoch an einer gewissen Basis, als eben die Daten über die chemische Zusammensetzung der Pflanze, resp. pharmakologisch wirksame Bestandtheile derselben, zu unvollständige waren. Weiter fehlte es an Angaben über eine pharmakodynamische Allgemeinwirkung des Krautes, welche Bestimmung ebenfalls einer klinischen Prüfung vorauszugehen hat, um letztere zu einer erfolgreich rationellen gestalten zu können. Trotzdem die erwähnten Versuche, die ich weiter kurz anführen will, an den besprochenen Übelständen krankten, hat sich

nichtsdestoweniger auch schon in dieser Form im allgemeinen der Beweis erbringen lassen, daß dem Kraute der Preißelbeere de facto (als Gesamteffekt) eine antirheumatische Wirkung zugesprochen werden kann. Natürlich würde eine weitere klinische Prüfung, von einem bestimmten Gesichtspunkt ausgeführt und nicht mit erwähnten Mängeln behaftet, auch ein dem entsprechend bestimmteres und ausführlicheres Resultat ergeben.

Es ist Zweck dieser meiner einleitenden Zeilen, auch weitere Fachkreise für eine medizinische Bearbeitung vorliegender Frage zu interessieren und dürfte ein Interesse wohl auch hier durchaus am Platze sein, wenn wir in Betracht ziehen, daß die Medizin eine ganze Reihe bewährter Arzneimittel der Volksmedizin verdankt. Nicht wenig dürfte weiter für eine ernstliche Bearbeitung dieses Themas der Umstand sprechen, daß das Kraut resp. die Blätter der Preißelbeere, der weiten Verbreitung letzterer zufolge, Jedem, auch dem Armen, leicht zugänglich sind, was von den, massenhaft auf den Markt geworfenen, doch meist nur auf dem Reklamezettel wirksamen, d. h. eine Wirkung versprechenden Produkten der chemischen Industrie gerade nicht behauptet werden kann.

Meiner Arbeit lag die Absicht zugrunde, einer weiteren, speciell medizinischen Bearbeitung dieses Themas gewissermaßen den Weg zu ebnen, indem ich, durch eine möglichst genaue chemische Untersuchung einerseits und durch einige pharmakologische Versuche andererseits, die nötigen Faktoren für eine erfolgreiche medizinische Prüfung unseres Krautes zu bieten bestrebt war. Ich habe bei der chemischen Untersuchung meine ganze Aufmerksamkeit den Blättern zugewandt; die Blüten und Früchte jedoch nur ganz kurz, gewissermaßen als Vervollständigung des Themas, behandelt. Bei der pharmakologischen Prüfung habe ich mich, mehr oder weniger eingehend, mit der Frage über die Einwirkung der Blätter auf die Harnsäureausscheidung beschäftigt, im übrigen mich jedoch mehr auf kurze, allgemein pharmakodynamische Versuche beschränkt, eine diesbezüglich detailliertere Untersuchung den Spezialisten überlassend. Auf Grund erhaltener Daten der chemischen Analyse, wie auch auf Grund besonderer, in dieser Richtung angestellter Versuche, habe ich weiter die pharmazeutische Form ausfindig gemacht, die bei genügender Haltbarkeit des Präparates auch eine genaue Dosierung unseres Versuchsobjektes ermöglicht.

Auf das eigentliche Thema meiner Arbeit eingehend, sollen in folgendem zunächst die Literaturangaben bezüglich einer medizinischen Verwendung der Pflanze wie auch früherer chemischer Unter-

suchungen derselben Platz finden; letzteren lasse ich dann die Resultate meiner eigenen Untersuchungen folgen. —

Im Jahre 1887 ging dem Medizinaldepartement (Rußland) eine Mitteilung von N. W. Sanin (1) (verabschiedetem Kanzleibeamten des Irkutsker Gouvernements) zu, in der letzterer auf die ganz außerordentliche antirheumatische Wirkung des Krautes der Preißelbeere hinweist. Diese Wirkung habe er an sich selbst erprobt und sei durch ein Dekokt des frischen Krautes, im Laufe nur eines Monates, von einem Rheumatismus befreit worden, der ihn, unter schwersten Bedingungen, mehr als 10 Jahre hindurch heimgesucht hätte. Gleichen Erfolg habe die Anwendung des Krautes — in ähnlichen Fällen — bei einer Reihe seiner Bekannten gehabt.

Auf Grund dieser Mitteilung wurde dem Oberarzt des Obuchowschen Hospitals, Dr. Hermann (2), vom Medizinaldepartement der Auftrag, die Wirkung des Krautes zu prüfen. Dr. Hermann, der seine Versuche nur an 3 Patienten vornehmen konnte, gelangte in einem Falle zu einem frappant günstigen Resultat. Es kam bei diesem Patienten (veralteter Rheumatismus unter schwersten Symptomen) zu einer vollständigen Heilung, während die frühere Anwendung aller bekannten Antirheumatica erfolglos geblieben war.

Besonders warm empfiehlt Dr. Smirnow (3) das Kraut, besonders bei veraltetem Rheuma. Seine Versuche führte er in der Kronstadter Hospitals-Datsche aus, und zwar an 9 Patienten. 7 dieser Patienten wurden vollständig geheilt, wobei auch hier alle bekannten Antirheumatica wirkungslos geblieben waren. In 1 Falle, von erwähnten 9, trat nach 3 Monaten ein Rückfall ein. Die Kur dauerte von 3 Wochen bis 3 Monaten und wurden täglich 30—60 g des Krautes in Form eines Dekoktes gegeben. Nicht mit Unrecht weist Dr. Smirnow in seinem Referat auf die leichte Zugänglichkeit des Krautes resp. seine Billigkeit hin.

Weitere Hinweise auf die antirheumatische Wirkung der Preißelbeere finden sich von Dr. Tschirzow (4) und Dr. Titow (5), die gleichfalls die Anwendung in Form eines Dekoktes empfehlen, während Dr. Krilow (6) und Dr. Grigorjew (7) außerdem noch eine vorzügliche Wirkung des letzteren bei Durchfällen angeben.

Im Laufe meiner Untersuchungen sind mir mehrfach direkte Mitteilungen von Ärzten zugegangen, die die Blätter mit bestem Erfolg verordnet haben.

Besonders interessant sind 2 Mitteilungen: von Prof. Dr. med. Ignatowsky-Jurjew (Dorpat) und Staatsrat Dr. med. O. Schle-

singer-St. Petersburg. Letztere haben die Wirkung des Krautes mit günstigstem Erfolg an sich selbst erprobt. —

Soweit über die Literaturangaben einer medizinischen Verwendung der Preißelbeere. In folgendem sollen die Resultate früherer chemischer Untersuchungen derselben kurz angeführt werden.

Die Blätter. Aus letzteren hatte E. Claaßen (8) einen bitterschmeckenden Körper, von ihm „Vacciniin“ benannt, isoliert.

Oppermann (9) jedoch hielt diesen Körper, da er in ihm Ca nachweisen konnte, für chinasaures Calcium.

Erneute Untersuchungen von Claaßen (10) ergaben, daß das von ihm anfänglich den Bitterstoffen zugezählte „Vacciniin“ identisch mit Arbutin sei, also zu den Glykosiden gehöre.

Zu diesem Schluß gelangte auch F. Oelze (11). Letzterer, der überhaupt die Preißelbeere etwas eingehender untersucht hat, fand für das „Vacciniin“ resp. Arbutin die Zusammensetzung $C_{12}H_{16}O_7$ und ergaben 0,25 dieses Körpers, bei der Spaltung durch verdünnte Schwefelsäure 0,1 Glykose und 0,166 Hydrochinon.

Nach Oelze: $C_{12}H_{16}O_7 + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_6H_6O_2$.

Von organischen Säuren fand letzterer Spuren von Weinsäure und relativ größere Mengen von Chinasäure.

Das Wachs der Blätter enthält nach demselben Autor folgende Bestandteile:

1. Einen Alkohol mit dem Schmelzpunkte 55°,
2. Cerylalkohol,
3. Myricylalkohol,
4. Cholesterin,
5. Myristinsäure,
6. Palmitinsäure,
7. Cerotinsäure,
8. Melissinsäure.

Cerotinsäure teils frei, teils als Ester; alle übrigen in Gestalt von Estern.

Weiter fand Oelze Hydrochinon, und zwar durch Behandeln des Verdunstungsrückstandes, eines ätherischen Auszuges der Blätter mit siedendem Alkohol und Sublimation des Trockenrückstandes dieser alkoholischen Flüssigkeit bei einer 105° nicht übersteigenden Temperatur. Oelze äußert jedoch die Meinung, daß das Hydrochinon sich aus dem, in den Blättern enthaltenen, Arbutin abgespalten habe, und zwar durch Wärmeeinwirkung, und hält er es für unwahrscheinlich, daß Hydrochinon sich frei in den Blättern vorfinde; im übrigen läßt er diese Frage noch offen.

Außer genannten Bestandteilen enthalten die Blätter nach R. Thal (12) noch Ericolin.

In denselben sind nach Mach und Portele (13) Salicyl- und Benzoësäure nicht vorhanden.

Die Blüten. Über die Zusammensetzung der Blüten gibt Oelze (11) uns folgende Daten: Feuchtigkeit 73,3 Proz.; Zuckergehalt (Invertzucker) 0,595 Proz.; Aschegehalt 1,08 Proz., letztere enthielt K, Na gebunden an H_3PO_4, H_2SO_4, H_2CO_3, — Ca, Mg, Fe, Mn gebunden an H_2CO_3 und H_3PO_4. Von organischen Säuren waren Äpfel- und Weinsäure gefunden worden.

Die Früchte. Gräger (14) fand in denselben 1,3—1,7 Proz. Zucker, $1^1/_4$—$1^1/_3$ Proz. Zitronensäure und $^1/_4$—$^1/_3$ Proz. Äpfelsäure.

Löw (15) wies Benzoësäure nach.

Ferdinand (16) bestimmte den Gehalt an Zitronensäure mit 1,141 Proz.

Als Resultat einer erneuten Untersuchung gibt Gräger (17) uns folgende Daten: Freie Säure (auf Äpfelsäure berechnet) 1,975 Proz.; Fruchtzucker 5,185 Proz.; Gerbsäuren 0,4768 Proz.; Proteïne, Pektin, Fett 2,333 Proz.; $K_2O = 0{,}058$ Proz.; $CaO = 1{,}128$ Proz.; $Fe_2O_3 = 0{,}0186$ Proz.; $MgO = 0{,}0114$ Proz.; Wasser 89,815 Proz.

Mach und Portele (13) wiesen gleichfalls Benzoësäure nach; letztere frei, d. h. nicht an Basen gebunden. In einem Liter frischer Beeren fanden sie folgende Bestandteile (in g): Invertzucker 92,0; freie Säure (auf Äpfelsäure berechnet) 19,11; Benzoësäure 0,862; Gerbsäure 2,24; Stickstoff 0,12; Asche 2,98; $P_2O_5 = 3{,}11$; $K_2O = 47{,}64$.

Oelze (11) endlich macht folgende Angaben: Wassergehalt bis 86,76 Proz.; Asche 0,35 Proz., dieselbe enthielt CO_2, SiO_2, HCl, H_2SO_4, H_3O_4, Na, K, Ca, Mg, Fe, Mn. — H_3PO_4 war sowohl an K und Na als auch an Ca, Mg, Fe und Mn gebunden.

Zucker in 100 g frischer Früchte:

	1. Stadium. Sammelzeit 15. Juli 1888. Früchte grün	2. Stadium. Sammelzeit 29. Juli 1888. Früchte rötlich	3. Stadium. Sammelzeit 18. Aug. 1888 Früchte meist gerötet	4. Stadium. Sammelzeit 1. Sept. 1888. Früchte hellrot	5. Stadium Sammelzeit 15. Sept. 1888. Früchte reif.
Invertzucker	0,794	1,959	4,728	5,118	5,549
Rohrzucker	0,238	0.221	—	—	—

Freie Säure (auf Äpfelsäure berechnet) in 100 g frischer Früchte:

1. Stadium	2. Stadium	3. Stadium	4. Stadium	5. Stadium
2,166	2,108	2,026	2,015	2,010

Benzoësäure jedoch konnte von Oelze nicht nachgewiesen werden.

Experimenteller Teil.

In folgendem die Resultate meiner eigenen, zunächst der chemischen Untersuchungen besprechend, verweile ich ausführlicher bei den Blättern, als dem eigentlichen Thema meiner Arbeit. Die Blüten und Früchte, die ich nur chemisch untersucht habe, sollen nur ganz kurze Erwähnung finden. In betreff der Blätter will ich noch bemerken, daß ich, um eine sichere pharmakologische Wertbestimmung zu ermöglichen, sowohl getrocknete wie auch frische Blätter verschiedener Jahrgänge und zu verschiedenen Jahreszeiten gesammelt, untersucht habe. Wo die Sammelzeit nicht besonders vermerkt ist, handelt es sich um Blätter, die 28. bis 31. August 1900 gesammelt worden waren. Getrocknet wurden die Blätter bei Zimmertemperatur. Doch wurde die absolute Feuchtigkeit durch Trocknen bei 98°—100° ermittelt. Auf die hierbei erhaltene Trockensubstanz sind dann auch alle analytischen Werte berechnet worden.

Feuchtigkeit der frischen Blätter = 53,07 Proz., der getrockneten 16,13. Asche 3,187 Proz.; Bestandteile derselben in Proz.:

Fe_2O_3 =	2,74
Mn_2O_3 =	0,42
Na_2O =	0,03
K_2O =	20,05
MgO =	6,58
CaO =	22,92
Cl =	0,21
P_2O_5 =	10,21
SO_3 =	12,62
CO_2 =	10,17
SiO_2 =	13,90
	99,85
O entsprechend Cl	— 0,04
	99,81

Stickstoff 1,084 Proz. entsprechend 6,775 Proz. Pflanzeneiweiß; von letzterem Proteïde = 2,776 Proz. (Ammonsalze, Amine und weitere N-haltige Körper waren nicht vorhanden und konnte somit der Gesamt-N auf Eiweiß berechnet werden).

Pflanzenwachs 3,233 Proz., p. sp. 0,988, Schmelzpunkt 82°.

Pflanzenfett 0,426 Proz., Schmelzpunkt 52°.

Erikolin[1]) im Mittel bis 2,507 Proz.

Urson. Letzteres trotzdem in den meisten Ericacaen vorhanden, konnte ich in vacc. vit. id. nicht mit Sicherheit nachweisen, halte

1) Betrachtungen über die chem. Zusammensetzung und die Isolierungsmethoden des Erikolins veröffentliche in kürzester Zeit in einem chem. Fachblatte.

es jedoch nicht für unwahrscheinlich, daß dasselbe sich in der Pflanze vorfindet. Verschiedener Umstände halber muß ich diese Frage jedoch noch offen lassen.

Organische Säuren. Wie schon Oelze, konnte auch ich nur Spuren von Weinsäure nachweisen. Salizyl- und Benzoësäure waren nicht vorhanden (Bestätigung der, in dieser Hinsicht von Mach und Portele erhaltenen, negativen Resultate). In relativ großer Menge fand ich jedoch Chinasäure:

1. Getrocknete Blätter, gesammelt August 1900 = 1,864 Proz.
2. Frische Blätter, " 15. Sept. 1901 = 2,173 "
3. Getrocknete Blätter, " 1895 (Jahreszeit unbekannt) = 1,699 "

Des pharmakologischen Interesses wegen, das die Chinasäure in letzterer Zeit bietet, will ich noch kurz die Bestimmungsmethode angeben, deren ich mich bedient habe.

Die zerkleinerten Blätter wurden mit heißem Wasser auf dem Dampfbade völlig erschöpft, der Auszug mit neutral. Bleiacetat versetzt und der entstandene Niederschlag nach 12 stündigem Abstehen durch Filtration entfernt. Das klare Filtrat wurde darauf mit basischem Bleiacetat (welches bekanntlich die Chinasäure fällt) versetzt, der entstandene Niederschlag gesammelt und unter Wasser durch H_2S zerlegt. Nach Entfernung des Schwefelbleies wurde die Flüssigkeit bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand wieder in Wasser gelöst und die Lösung filtriert. Das Filtrat wurde nun mit Kalkmilch (zur Bildung von chinasaurem Ca) bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, einige Zeit gekocht und das überschüssige gelöste $Ca(OH)_2$ durch Hindurchleiten von CO_2 gefällt. Nach Entfernung des Niederschlages wurde der Flüssigkeit das 4fache Volum starken Akoholes hinzugetan, der entstandene Niederschlag von chinasaurem Ca, nach 2 × 24stündigem Stehenlassen der Flüssigkeit, auf ein aschefreies Filter gesammelt, verascht, geglüht und aus dem erhaltenen CaO die Chinasäure berechnet nach folgendem Ansatz:

$$\underset{56}{CaO} : \underset{384}{2\,C_7H_{12}O_6} = \text{gefundene Menge } CaO : x.$$

Arbutin. Blätter gesammelt:

August 1900		28. Okt. 1900	15. Juni 1901 (während der Blüte)	15. September 1901	
Frische	Getrocknete	Getrocknete	Getrocknete	Frische	Getrocknete
0,527 Proz.	0,532 Proz.	0,589 Proz.	0,284 Proz.	0,621 Proz.	0,632 Proz.

Wie aus diesen Daten ersichtlich, steigt der Arbutingehalt mit zunehmender Jahreszeit und erreicht sein Maximum im Spätherbst. Das Trocknen der Blätter hat keinen nennenswerten Einfluß auf den Arbutingehalt.

Hydrochinon. Wie ich schon in der Literatur erwähnt habe, hält Oelze (11) es für unwahrscheinlich, daß Hydrochinon in freiem Zustande in den Blättern vorhanden sei, sondern betrachtet er das, von ihm isolierte Hydrochinon als Abspaltungsprodukt des in den Blättern enthaltenen Arbutins, diese Abspaltung einer Wärmeeinwirkung auf das Arbutin zuschreibend. Diese Frage äußerst genau und gewissenhaft behandelnd, kam ich meinerseits zu einem vollständig entgegengesetzten Resultat, indem es mir gelang, direkt aus den Blättern freies Hydrochinon zu isolieren, unter Bedingungen, unter denen eine Zersetzung des Arbutins absolut ausgeschlossen war. Die Isolierungsmethode, zugleich auch das Prinzip für diequantitative Bestimmungsmethode, war, abgesehen von einer ganzen Reihe orientierender Versuche in verschiedensten Richtungen, im wesentlichen folgende: Die Blätter wurden in der Kälte vollständig mit absolutem Äther erschöpft, letzterer bei Zimmertemperatur verflüchtigt, der Rückstand im Exsikkator getrocknet und auf dem Dampfbade (90—95°) der Sublimation unterworfen. Es entstand hierbei ein reichliches Sublimat, in welchem, auch mit unbewaffnetem Auge, deutlich Krystalle zu unterscheiden waren, und welches als Hydrochinon identifiziert werden konnte. Dafs dieses Hydrochinon nicht durch Zersetzung des Arbutins entstanden war, dafür spricht allein schon der Umstand, dafs die Extraktion des Hydrochinons aus den Blättern nicht unter Wärmebeihilfe geschah. Als mehr mafsgebender Beweis für meine Behauptung sollen jedoch außerdem noch folgende Betrachtungen dienen:

1. Ist Arbutin so gut wie unlöslich in absolutem Äther (man kann also bis zu einem gewissen Grade behaupten, dafs im Ätherauszuge der Blätter kein Arbutin, höchstens nur Spuren desselben vorhanden waren). 2. Zersetzt sich das Arbutin — wenn dasselbe trotz Punkt 1. im Ätherauszuge vorhanden wäre — unter oben erwähnten Bedingungen (Ausschluß freier Säure) nicht bei 95°. Wie eine ganze Reihe von Kontrollversuchen ergeben haben, liegt die Zersetzungstemperatur bedeutend höher. 3. Übersteigt der Hydrochinongehalt der Blätter bedeutend den Arbutingehalt [1]) derselben, was undenkbar wäre, falls das Hydrochinon sich aus dem Arbutin abgespalten hätte.

Auf Grund einer Reihe sorgfältig geführter Versuche, von

1) Natürlich den Maximumgehalt beider, als im Spätherbste, in Betracht gezogen.

dere detaillierter Beschreibung ich jedoch absehen will, kann ich jedenfalls mit Bestimmtheit behaupten, daß die Blätter der Preißelbeeren Hydrochinon, letzteres im freien Zustande, enthalten. In folgendem die Resultate der quantitativen Bestimmungen, aus denen, wie wir weiter sehen werden, sich noch eine Reihe interessanter Schlüsse ziehen lassen.

Hydrochinongehalt der Blätter, gesammelt:

August 1900		28. Oktober 1900	1895, Jahreszeit unbekannt	15. Juni 1901	15. September 1901	
Frische	Getrocknete	Getrocknete	Getrocknete	Getrocknete	Frische	Getrocknete
0,487 Proz.	0,463 Proz.	0,784 Proz.	0,475 Proz.	0,603 Proz.	1,243 Proz.	1,284 Proz.

Versuchen wir nun aus diesen Daten unsere Schlüsse zu ziehen. 1. Wie beim Arbutin steigt auch hier mit zunehmender Jahreszeit der Hydrochinongehalt, sein Maximum im Spätherbste erreichend. 2. Fällt uns der große Unterschied auf in den quant. Werten des Hydrochinons der Blätter, die 1900 und derjenigen, die 1901 gesammelt worden waren. Führe ich jedoch an, daß der Sommer 1901 (in der Sammelgegend der Blätter, den baltischen Provinzen) sich durch außerordentliche Dürre auszeichnete, während der Sommer 1900 ein mehr feuchter und kühler war, so liegt der Schluß sehr nahe und gibt uns eine befriedigende Erklärung, daß eben ein trockener und heißer Sommer einen günstigen Einfluß ausübt auf die in den Blättern vor sich gehende Hydrochinonbildung. 3. Das Trocknen der Blätter bei Zimmertemperatur) beeinflußt den Hydrochinongehalt derselben nicht.

Gerbsäure. Beabsichtigend, die „reine Gerbsäure“ der Blätter (erstere hat fast bei jeder Pflanze ihre eigene Zusammensetzung) zu isolieren, gelangte ich, nach einer Reihe orientierender Versuche, durch folgende Methode zu zufriedenstellenden Resultaten: Die Blätter wurden in der Kälte mit Ätheralkohol 4 : 1 extrahiert, dieser Auszug mit $^1/_3$ seines Volumes Wasser geschüttelt, die wässerige Flüssigkeit, im Scheidetrichter, von der äther-alkoholischen getrennt, filtriert, mit Bleiacetat versetzt und der entstandene Niederschlag sorgfältig ausgewaschen und durch H_2S, unter Wasser, zerlegt. Nach Entfernung des Schwefelbleies und des überschüssigen H_2S wurde die Flüssigkeit bei 35° eingedickt und der Rückstand endgültig, im luftverdünnten Raume, über H_2SO^4 getrocknet. Die auf diese Weise erhaltene reine Gerbsäure der Blätter war von dunkelbrauner Farbe, bildete eine amorphe, spröde, nicht hydroskopische Masse, reagierte sauer und besaß rein adstringierenden (weder saueren

noch bitteren) Geschmack. Sie löste sich leicht in Wasser, reinem Alkohol und in Ätheralkohol 4 : 1, war jedoch unlöslich in reinem Äther und Petroläther. Reaktionen gab sie folgende: 1. Bleiacetat, Kupferacetat und Kaliumbichromat fällten zitronengelb resp. braun und schwarzbraun. 2. $AgNO_3$ und Fehlingsche Lösung, letztere beim Kochen, wurde reduziert. 3. KOH und NH_4OH lösten gelbbraun. 4. Fe_2Cl_6 gab dunkelgrüne Färbung. 5. Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure bildete sich ein rotes, in Wasser unlösliches, Phlobaphen. —

Als Zersetzungsprodukt der Gerbsäure trat, beim Schmelzen mit KOH und bei der trockenen Destillation, Hydrochinon auf. Bei der trockenen Destillation ging die Hydrochinonbildung in bestimmten, festen Grenzen vor sich, indem die Gerbsäure bei dieser Prozedur 2,069 Proz. Hydrochinon lieferte.

Die Elementaranalyse ergab für die isolierte, reine Gerbsäure folgende Zusammensetzung:

Gefunden:	Berechnet für $C_{28}H_{29}O_{10}$
H = 5,320 Proz.	H = 5,523 Proz.
C = 64,332 "	C = 64,000 "
O = 30,348 "	O = 30,477 "

Die quantitative Bestimmung der Gerbsäure in den Blättern ergab folgende Werte:

a) Bestimmung nach Sackur-Hallwachs durch Fällen mittelst Kupferacetat:

1 CuO = 1,23609 Gerbsäure der Preißelbeere.

Getrocknete Blätter gesammelt:

August 1900	Oktober 1900	Juni 1901	September 1901	1895
6,596 Proz.	8,948 Proz.	5,211 Proz.	8,065 Proz.	4,851 Proz.

b) Bestimmung durch Fällen mittelst Hautpulver:

Getrocknete Blätter gesammelt im August 1900 = 7,3775 Proz.
" " " " Juni 1901 = 5,8330 "
" " " " September 1901 = 8,3730 "

Wie ersichtlich, gibt Bestimmung b) höhere Werte an. Durch kontrollierende Versuche in dieser Richtung ließ sich konstatieren, daß das gerbsaure Kupfer, wenn auch nur in geringer Menge, in Wasser löslich[1]) ist, weshalb ich also die Werte, nach Methode b) erhalten, als die genaueren hinstellen muß. — Auch hier sehen wir,

1) Gleiche Beobachtung machte Paul Naß (18) in bezug auf das Kupfersalz der Gerbsäure von Castan. vesca.

wie schon beim Arbutin und Hydrochinon, daß die Blätter im Spätherbste ihren Maximumgehalt an Gerbsäure aufweisen und daß weiter der Gerbsäuregehalt in den Blättern, die 1901 gesammelt worden waren, überwiegt.

Gallussäure. Letztere konnte ich direkt aus den Blättern nicht isolieren, wohl aber aus einem, auf dem Dampfbade bereiteten, wässerigen Auszuge derselben. Dieser Umstand zwingt mich zu der Annahme, daß die Gallussäure sich aus der Gerbsäure [1]), d. h. einer wässerigen Lösung derselben, unter Einfluß von Licht und Wärme gebildet habe. Diese Bildung muß jedoch in bestimmten Grenzen vor sich gehen, da der Gallussäuregehalt der betreffenden wässerigen und verschieden lang sich überlassenen Auszüge, auf die Gewichtsmenge der extrahierten Blätter berechnet, nur zwischen 0,310 Proz. bis 0,388 Proz. schwankte, im Mittel 0,342 Proz. betrug.

Ellagsäure. Aus letzterwähntem, heiß bereitetem Auszuge der Blätter gelang es mir — durch Ausschütteln mit großen Mengen Äthers —, einen gelben krystallinischen Körper (jedoch in äußerst geringer Menge) zu isolieren, dessen Reaktionen auf Ellagsäure hinwiesen. Da diese Reaktionen jedoch nicht beweiskräftig genug waren, beschränke ich mich, auf die schon oben gegebene Erklärung [1]) hinweisend, bloß auf die Annahme genannter Säure in einem heiß bereiteten, wässerigen Auszuge der Blätter; lasse im übrigen jedoch diese Frage noch offen.

Extraktgehalt. Es hatten die Extraktbestimmungen den Zweck, das Extrahens ausfindig zu machen, das den Blättern die größtmöglichste Summe an Bestandteilen entzieht. Bestimmt wurde dann der Extraktgehalt in den einzelnen Auszügen durch Abdampfen der extrahierenden Flüssigkeit und Trocknen des Rückstandes bei 98—100° bis zur Gewichtskonstanz. In folgendem die Resultate dieser Bestimmungen:

Ein und dieselben Blätter der Reihe nach extrahiert mit:	Extraktgehalt in Proz.	Asche (auf Trockensubstanz der Blätter berechnet)	Ein und dieselben Blätter der Reihe nach extrahiert mit:	Extraktgehalt in Proz.	Asche (auf Trockensubstanz der Blätter berechnet)
kaltem Wasser	21,775	2,15 Proz.	Petroläther	0,251	—
Alkohol	11,655	—	Äthyläther	3,02	—
			Alkohol	14,466	—
Äthyläther	3,325	—	kaltem Wasser	14,642	2,09 Proz.

1) Wie bekannt, gibt eine wässerige Lösung von Tannin bei Luftzutritt und nach einigem Stehen Gallussäure und Ellagsäure.

1. Wässeriger Auszug, erhalten durch Auskochen der Blätter = 35,678 Proz. Extrakt.
2. Wässeriger, auf dem Dampfbade bereiteter Auszug der Blätter = 42,218 Proz. Extrakt.

Wie ersichtlich, weist Auszug 2 einen größeren Extraktgehalt auf, dürfte also zu medizinischen Zwecken dem Auszuge (Dekokt) 1 vorzuziehen sein. Diese Differenz im Extraktgehalte führe ich darauf zurück, daß durch anhaltendes Kochen ein Teil der Blätterbestandteile (Gerbsäure, Ericolin usw.) zersetzt wird, resp. in Wasser unlösliche Verbindungen entstehen. Ein Dekokt der Blätter würde also in der Summe seiner Bestandteile, qualitativ und quantitativ, nicht dem normalen Gehalt der in den Blättern enthaltenen Bestandteile entsprechen.

Pharmazeutische Form für medizinische Anwendung der Blätter. Es handelt sich bei dieser Frage erstens einmal darum, ein Extrahens anzuwenden, das den Blättern alle wirksamen Bestandteile entzieht, selbst aber pharmakologisch absolut indifferent ist. Weiter aber müßte dann das erhaltene Präparat noch über genügende Haltbarkeit verfügen. Ein diesen Anforderungen entsprechendes Präparat habe ich denn auch ausfindig machen können und will ich es mit Extractum fluidum aquosum bezeichnen; die Bereitung dieses Präparates, das ich auch zu allen pharmakologischen Versuchen benutzt habe, ist folgende: Eine bestimmte Menge grobgepulverter Blätter wird im Perkolator mit kaltem Wasser bis zur völligen Erschöpfung extrahiert und der Rückstand dann noch weiter mit neuen Mengen Wassers auf dem Dampfbade erschöpft. Die vereinigten Auszüge werden hierauf filtriert, auf dem Dampfbade eingeengt und zwar bis zu dem ursprünglichen Gewicht der in Arbeit genommenen Blätter, um darauf nochmals heiß filtriert zu werden. Es entspricht also 1 Teil Extractum fluidum aquosum einem Teile der Blätter, was selbstredend eine einwandsfreie Dosierung derselben gestattet.

Es ist das Extr. fl. von rotbrauner Farbe, neutraler Reaktion, bitter-adstringierendem Geschmack und angenehmem, an Himbeeräther erinnernden Geruch[1]). Durch Mischen mit gleichem Volumen Wassers entsteht lehmfarbene Trübung, die auf weiteren Wasserzusatz verschwindet. Nach längerem Stehen scheidet sich ein harzartiger Körper aus, der durch Zersetzung des Ericolins entsteht. Im übrigen zeichnet sich das Präparat durch große

1) Durch Ericinol bedingt, welches sich aus dem Ericolin, durch Einwirkung großer Mengen Wassers, abspaltet.

Haltbarkeit aus; beispielsweise war in einem ca. 2 Jahre aufbewahrten Präparate nicht die geringste Schimmelbildung zu bemerken, was letzteres auf den Hydrochinongehalt des Extr. fl. zurückzuführen ist. Letzteren Gehalt habe ich auch quantitativ des Extraktes bestimmt und zwar durch Ausschütteln mit Äther, Verdunsten des Äthers bei Zimmertemperatur, Trocknen des Rückstandes im Exsikkator und Sublimation desselben auf dem Dampfbade zwischen zwei gut verschlossenen Uhrgläschen, worauf dann daserhaltene Sublimat gewogen wurde. Die Bestimmung ergab für ein Extr. fl. bereitet:

aus Blättern, die im August 1900 gesammelt worden waren
= 0,315 Proz. Hydrochinon,

aus Blättern, die im September 1901 gesammelt worden waren
= 0,947 Proz. Hydrochinon.

Bemerken muß ich noch, daß bei jedem, zu medizinischen Zwecken bereiteten Präparate auch der Hydrochinongehalt anzugeben ist, da einerseits, wie wir im pharmakologischen Teile sehen werden, die toxische Wirkung der Blätter durch Hydrochinon bedingt wird, andererseits der Hydrochinongehalt in den in verschiedenen Jahren gesammelten Blättern bedeutend variiert.

Die Blüten und Früchte.

Die Blüten. Ich gebe hier nur kurz einige quantitativ analytischen Werte wieder und will nur bemerken, daß ich die Blüten eingehend auf das Vorhandensein von Salizyl- und Benzoësäure untersucht habe, letztere jedoch nicht nachzuweisen waren. Wohl aber konnte ich auch in den Blüten Hydrochinon nachweisen und entsprach der Hydrochinongehalt derselben 0,265 Proz. Die bei Zimmertemperatur getrockneten Blüten enthielten 11,72 Proz. Feuchtigkeit; Gerbsäure, auf die Trockensubstanz berechnet, enthielten sie 3,746 Proz. Der Extraktgehalt eines auf dem Dampfbade bereiteten wässerigen Auszuges der Blüten entsprach 28,493 Proz.

Die Früchte. Letztere habe ich hauptsächlich auf das Vorhandensein von Salizyl- und Benzoësäure untersucht, wobei ich zur Bestimmung letzterer Säure noch besonders durch die Meinungsverschiedenheit angeregt wurde, die in der Literatur dieser Frage herrscht. Wie schon anfangs erwähnt, konnte Oelze (11) nämlich Benzoësäure, im Gegensatz zu früheren Autoren, in den Früchten nicht nachweisen.

In betreff der Salizylsäure will ich nur kurz erwähnen, daß dieselbe nicht nachweisbar war. Benzoësäure jedoch konnte ich, ohne

dabei auf die geringsten Schwierigkeiten zu stoßen, aus den Beeren isolieren, wobei auch jede einzelne der nur möglichen Isolierungsmethoden mir ein sicheres, absolut nicht anzuzweifelndes Resultat ergab, derart zwar, daß ich zunächst einen Körper erhielt, der alle physikalischen Eigenschaften der Benzoësäure (Schmelzpunkt usw.) aufwies und den ich dann weiter auf Grund erhaltener Reaktionen, hauptsächlich aber auf Grund der Elementaranalyse, als mit Benzoësäure identisch erklären konnte. Mit aller Bestimmtheit kann ich deshalb die von Loew (15), Mach und Portele (13) erhaltenen Resultate bestätigen. Dagegen finde ich für die von Oelze erhaltenen negativen Resultate keine Erklärung.

Die quantitative Bestimmung, die auf demselben Prinzip beruhte, wie die Hydrochinonbestimmung in den Blättern resp. im Extr. fl., ergab für die frischen Beeren 0,0676 Proz. Benzoësäure, auf die Trockensubstanz der ersteren berechnet = 0,451 Proz.

Der Wassergehalt der 15. September 1901 gesammelten Beeren betrug 85,0 Proz.; der Wachsüberzug, eine amorphe, weiße, fettige Masse vorstellend, entsprach für die frischen Früchte 0,215 Proz., auf deren Trockensubstanz berechnet = 1,223 Proz.

Zum Schluß will ich hier noch erwähnen, daß die Früchte von mir auch noch auf Ericolin und Chinasäure untersucht worden sind, doch ergaben diese Untersuchungen negative Resultate.

Pharmakologischer Teil.

Auf den pharmakologischen Teil meiner Arbeit kommend, will ich, bevor ich auf die eigentlichen Versuche eingehe, noch vorausschicken, daß beim Gebrauch der Blätter resp. eines Dekoktes derselben, in zu großen Gaben, toxische Erscheinungen beobachtet worden sind, die sich in folgendem äußerten: Verstopfung, Zittern am ganzen Körper, Beklemmungen, Übelkeit, Herzschwäche, ziehende Schmerzen am Unterleibe, letztere besonders beim Urinieren.

Es sind mir nur zwei Fälle, bei denen jedoch deutliche, akute Vergiftungserscheinungen auftraten, mitgeteilt worden. Der eine Fall von Privat-Dozent Dr. med. G. v. Swirski-Jurjew (Dorpat), der andere Fall direkt von dem Patienten.

Zweck der nun zunächst folgenden allgemein-pharmakodynamischen Versuche war es, erstens einmal diese Mitteilungen durch Versuche an Fröschen, Katzen und Kaninchen zu kontrollieren, weiter aber auch dann den Bestandteil der Blätter zu bestimmen, der die toxische Wirkung derselben bedingt. Bei allen Versuchen

bezüglich einer Gesamtwirkung der Blätter wurde das Extractum fluidum aquosum angewandt und zwar zwei Präparate: das eine aus den im August 1900 gesammelten, das andere aus den im September 1901 gesammelten Blättern bereitet. Der Kürze wegen bezeichne ich diese Präparate mit Extr. fl. 1900 resp. 1901.

Versuche mit dem Extractum fluidum.

Versuch I. Rana temporaria, Gewicht 40,0.

21. November 1901 12 h. mittags. In den Rückenlymphsack injiziert 0,5 Extr. fl. 1900.

12 h. 10 m. Tier aufgeregt, Reflexe erhöht.

12 h. 20 h. Fibrilläre Zuckungen; Tier erhebt sich schwer aus der Rückenlage.

12 h. 35 m. Fibrilläre Zuckungen dauern fort. Hinterextremitäten gelähmt.

12 h. 45 m. Dieselben Erscheinungen.

1 h. 20 m. Fibrilläre Zuckungen lassen nach.

4 h. 30 m. Tier in vollständig kraftlosem Zustande.

5 h. 20 m. Tier erholt sich allmählich und ist am anderen Morgen wieder in normalem Zustande.

Versuch II. Rana temporaria, Gewicht 55,0.

25. September 1901 10 h. morgens. In den Rückenlymphsack injiziert 1,0 Extr. fl. 1900.

10 h. 05 m. Tier springt aufgeregt umher, stark erhöhte Reflexe.

10 h. 15 m. Fibrilläre Zuckungen; Tier nicht im stande sich zu erheben.

10 h. 45 m. Fibrilläre Zuckungen; Vorder- und Hinterextremitäten vollständig gelähmt.

10 h. 50 m. Exitus letalis.

Versuch III. Rana temporaria, Gewicht 45,0.

14. November 1901 6 h. abends. In den Rückenlymphsack injiziert 0,5 Extr. fl. 1901.

6 h. 3 m. Tier aufgeregt, krampfhafte Bewegungen der Extremitäten.

6 h. 5 m. Krampfhafte Bewegungen mit fibrillären Zuckungen.

6 h. 8 m. Plötzlicher Tod durch Herzstillstand.

Versuch IV. Rana temporaria, Gewicht 48,0.

14. November 1901 6 h. 15 m. abends. In den Rückenlymphsack injiziert 0,2 Extr. fl. 1901.

6 h. 18 m. Tier aufgeregt, Reflexe erhöht.

6 h. 20 m. Krampfhafte Bewegungen (weniger intensiv wie bei Versuch III).

6 h. 30 m. Fibrilläre Zuckungen; Hinterextremitäten gelähmt.

6 h. 50 m. Dieselben Erscheinungen.

8 h. 05 m. Tier erholt sich allmählich und befindet sich am anderen Morgen in normalem Zustande.

Versuch V. Rana temporaria, Gewicht 50,0.

17. November 1901 12 h. 50 m. mittags. In den Rückenlymphsack injiziert 0,5 Extr. fl. 1901, dem durch Ausschütteln mit Äther das Hydrochinon entzogen worden war.

Bis 1 h. 35 m. Keine abnormen Erscheinungen.
1 h. 40 m. Weitere 0,5 desselben Extr. fl. injiziert.
Bis 3 h. 35 m. Keine krankhaften Erscheinungen.
4 h. 40 m. Weitere 0,5 desselben Extr. fl. injiziert.
Tier etwas ermattet, im übrigen normal.

Versuch VI. Katze, Gewicht 3500,0.

3. October 1901. Dem Tiere wurden mittelst einer Sonde (per os) 6,0 Extr. fl. 1901 eingeführt, doch ließen sich nach dieser Dosis keine krankhaften Erscheinungen beobachten.

Am folgenden Tage erhielt das Tier 10,0 desselben Extr. fl. Schon nach einigen Stunden geriet dasselbe in einen aufgeregten Zustand, der jedoch allmählich einem allgemeinen Schwächezustande Platz machte. Am anderen Morgen ließ das Tier 80 ccm eines grünlich-dunkeln Harnes; Nahrung nahm es weder flüssige noch feste zu sich. In den Muskelpartieen waren fibrilläre Zuckungen bemerkbar. Dieser Zustand dauerte bis zum Mittage des nächsten, also des 3. Tages, worauf das Tier etwas feste Nahrung zu sich nahm; fortbewegen konnte es sich nur mit großer Mühe und unter heftigen Schwankungen, wie überhaupt das Hauptsymptom des krankhaften Zustandes in einer Schwäche der Muskelpartieen resp. der Extremitäten zutage trat.

Nach letztgenannten Erscheinungen besserte sich der Zustand des Tieres allmählich und war derselbe am 4. Tage nach Eingabe des Extr. wieder ein normaler.

Versuch VII. Männliches Kaninchen, Gewicht 2500,0.

8. Okt. 1901 12 h. mitt. per os 6,0 Extr. fl. 1901. — Keine Wirkung.
5 h. nachmittags per os 8,0 Extr. fl. 1901. — Keine Wirkung.
9. Okt. 10 h. morgens per os 10,0 Extr. fl. 1901. — Keine Wirkung.
5 h. nachmittags per os 15,0 Extr. fl. 1901. — Keine Wirkung.

Versuche an Fröschen mit, aus den Blättern isoliertem, Hydrochinon, mit Ericolin und mit Preißelbeergerbsäure; Kontrollversuche mit käuflichem Hydrochinon.

Versuch VIII. Rana temporaria, Gewicht 38,0.

15. Oktober 1901 4 h. 45 m. nachmittags. In den Rückenlymphsack injiziert 0,002 Hydrochinon (isoliert aus den Blättern; in wässriger Lösung).
4 h. 47 m. Reflexe erhöht; krampthafte Bewegungen der Extremitäten.
4 h. 55 m. Fibrilläre Zuckungen.
5 h. — m. Fibrilläre Zuckungen. Hinterextremitäten in gestreckter Lage.
5 h. 15 m. Dieselben Erscheinungen.

5 h. 45 m. Zuckungen lassen nach; das Tier erholt sich allmählich und ist am anderen Morgen wieder in normalem Zustande.

Versuch IX. Rana temporaria, Gewicht 40,0 (Parallelversuch mit käuflichem Hydrochinon).

15. Oktober 1901 4 h. 47 m. nachmittags. In den Rückenlymphsack injiziert 0,002 Hydrochinon pur. (in wässriger Lösung).

Erscheinungen genau dieselben wie im Versuch VIII.

Versuch X. Rana temporaria, Gewicht 50,0.

16. Oktober 1901 10 h. morgens. In den Rückenlymphsack injiziert 0,005 Hydrochinon (aus den Blättern; in wässriger Lösung).

10 h. 2 m. Tier sehr aufgeregt; krampfhafte Sprünge, krampfhafte Bewegungen der Extremitäten. Reflexe erhöht.

10 h. 5 m. Unvollständige Lähmung der Extremitäten; fibrilläre Zuckungen.

10 h. 12 m. Vollständige Lähmung der Extremitäten.

10 h. 15 m. Tier liegt vollständig bewegungslos; fibrilläre Zuckungen.

10 h. 20 m. Exitus letalis.

Versuch XI. Rana temporaria, Gewicht 47,0 (Parallelversuch mit käuflichem Hydrochinon).

16. Oktober 1901 10 h. 3 m. morgens. In den Rückenlymphsack injiziert 0,005 Hydrochinon pur.

Genau dieselben Erscheinungen wie beim Versuch X. Der Tod trat nach 17 Minuten ein.

Versuch XII. Rana temporaria, Gewicht 52,0.

17. Oktober 1901. In den Rückenlymphsack injiziert 0,006 eines Rückstandes, erhalten nach Verdunsten einer Ätherausschüttelung des Extr. fl. Erscheinungen wie beim Versuch III. Tod nach 11 Minuten.

Versuch XIII. Rana temporaria, Gewicht 40,0.

18. Oktober 1901 10 h. morgens. In den Rückenlymphsack injiziert 0,1 Ericolin (in wässriger Lösung).

Im Laufe von 24 Stunden keine abnormen Erscheinungen.

Versuch XIV. Rana temporaria, Gewicht 48,0.

19. Oktober 1901 3 h. 45 m. nachmittags. In den Rückenlymphsack injiziert 0,2 Ericolin (in wässriger Lösung).

4 h. — m. Tier kann sich nicht aus der liegenden Stellung erheben. Extremitäten in gestreckter Lage. Unter der Zunge starke Anschwellung des Lymphsackes.

4 h. 10 m. Tier vollständig unbeweglich.

6 h. — m. Exitus letalis.

Versuch XV. Rana temporaria, Gewicht 42,0.

21. Oktober 1901 12 h. 35 m. nachmittags. In den Rückenlymphsack injiziert 0,05 Preißelbeergerbsäure (in wässriger Lösung).

Bis 2 h. Keine abnormen Erscheinungen.

2 h. 10 m. Weitere 0,05 Gerbsäure injiziert.

Außer leicht erhöhten Reflexen keine krankhaften Erscheinungen bemerkbar.

Lassen wir nun den angeführten Versuchen eine kurze Besprechung derselben folgen:

In erster Linie ist ersichtlich, daß, den Blättern bei größeren Gaben, in der Tat eine toxische Wirkung zugesprochen werden muß. Betrachten wir nun zunächst die Versuche mit dem Extr. fl., so sehen wir, daß die Wirkung des Extr. fl. 1901 eine bedeutend intensivere ist, wie die des Extrakt 1900. Weiter sehen wir aber, daß das so intensiv wirkende Extrakt 1901 nach Ausschütteln mit Äther, d. h. nach der Hydrochinonentziehung, seiner toxischen Wirkung vollständig verlustig geht (vide Versuch V).

Wenn wir nun in Betracht ziehen, daß erstens das Extrakt 1901 bedeutend mehr Hydrochinon [1]) enthält wie das Extr. fl. 1900; daß zweitens aber das so intensiv wirkende Präparat 1901 nach Entziehung des Hydrochinons vollständig wirkungslos bleibt, so ist nur der eine Schluß möglich und zwar der, daß nämlich das in den Blättern resp. im Extr. fl. enthaltene Hydrochinon die toxische Wirkung derselben bedingt. Eine Bekräftigung dieser Behauptung wird noch dadurch erbracht, daß die Wirkung des aus den Blättern isolierten wie auch des käuflichen Hydrochinons identisch ist mit derjenigen des Extr. fl. (Vergleiche Versuch I—IV und VIII—XII.)

In betreff der Wirkung des Extr. fl. bei Warmblütern ist aus den Versuchen zu ersehen, daß Katzen sich sehr empfindlich dem Gifte gegenüber verhalten, während bei Kaninchen eine bedeutende Widerstandsfähigkeit zu Tage tritt. Zu demselben Resultat gelangte auch Laurentz (29) bei seinen Versuchen mit reinem Hydrochinon.

Bezüglich einer Wirkung des Ericolins und der Preißelbeergerbsäure läßt sich bemerken, daß ersteres in relativ sehr großen Gaben bei Fröschen eine toxische Wirkung äußert, während die Gerbsäure als mehr oder weniger in dieser Hinsicht indifferent betrachtet werden kann.

Über den Einfluß der Blätter resp. des Extractum fluidum aquosum auf die Harnsäureausscheidung.

Versuche in dieser Richtung nahm ich aus dem Grunde vor, weil die Harnsäure von vielen Autoren als ein bei rheumatischen Erscheinungen mehr oder weniger mitsprechender Faktor betrachtet

---

1) Vergl. chem. Teil „Hydrochinon“.

wird. Bevor ich jedoch meine diesbezüglichen Versuche einzeln näher beschreibe, sollen hier zunächst die allgemeinen Bedingungen wiedergegeben werden, unter denen diese Versuche ausgeführt wurden.

Als Versuchstiere dienten Katzen. Es ist zwar unter gewöhnlichen Bedingungen die Harnsäureausscheidung bei diesen Tieren eine geringe und ungleichmäßige, doch glaubte ich, durch ausschließliche Fleischnahrung diesem Übelstande abhelfen und den Harnsäuregehalt des Harnes auf eine konstante Höhe bringen zu können, was mir denn auch, wie die Zahlen beweisen, gelungen ist. Weiter habe ich versucht, den Harnsäuregehalt noch dadurch zu steigern, daß ich den Versuchstieren letztere Säure direkt per os einführte und bin ich auch hier in meiner Voraussetzung nicht getäuscht worden, als eben, wie aus den Zahlen ersichtlich sein wird, tatsächlich die Möglichkeit vorhanden ist, wenigstens bei Katzen, den Harnsäuregehalt des Harnes bis zu einem gewissen Grade durch Eingabe reiner Harnsäure zu erhöhen[1]).

Die Harnsäurebestimmung geschah nach Hopkins, in einem Versuche jedoch sowohl nach Hopkins als auch nach Ludwig-Salkowski, weil letztere Methode, jedoch mit Unrecht, gewöhnlich als die bedeutend genauere betrachtet wird. Meinerseits habe mich davon überzeugen können, daß die Hopkinschen Werte von denen der Ludwig-Salkowskischen Methode fast gar nicht verschieden sind.

Bevor ich zum eigentlichen Versuche überging, wurde das Versuchstier eine Woche hindurch mit der auch beim Versuche gegebenen Fleischmenge gefüttert, um den Harnsäuregehalt des Harnes zu einem mehr oder weniger konstanten zu gestalten. Diese Menge des Fleisches, letzteres möglichst sehnen- und fettfrei, ist bei jedem Versuche besonders angegeben. Um die Wassereinfuhr genau regulieren zu können, wurde ersteres dem Tiere per Sonde eingeführt. Gesammelt wurden der Harn und der Kot um 9 Uhr morgens, um welche Zeit das Tier auch gewogen wurde. Das Extr. fl. wurde um 11 Uhr morgens und 5 Uhr nachmittags — ausgenommen die Fälle, die in den Tabellen besonders angegeben — per Sonde eingeführt. Die ersten quasi Vorversuche wurden ohne Beobachtung des N-Gleichgewichtes ausgeführt. Nachdem sich

1) Über diese Möglichkeit existieren in der Literatur bezüglich Menschen und Tiere verschiedene Ansichten. Ich habe deshalb, für diese Frage mich interessierend, auch in dieser Richtung speziellere Versuche ausgeführt, deren Retasulte ich gleichfalls bald der Öffentlichkeit übergeben will.



jedoch ein Einfluß des Extr. fl. auf die Harnsäureausscheidung herausgestellt hatte, wurde bei zwei Versuchen auch das N-Gleichgewicht vor dem Versuche hergestellt. In wie weit dann nachher dieses Gleichgewicht durch das Extr. fl. gestört wurde, das zu beurteilen und daraus Schlüsse zu ziehen, überlasse ich den Fachleuten.

In folgendem sollen nun diese Versuche Platz finden und zwar will ich zunächst jeden der angegebenen Versuche einzeln besprechen, um dann nachher noch kurz ein Gesamturteil über dieselben abzugeben.

Versuch I. Wie aus den Zahlen ersichtlich, ist in diesem Versuche eine Verminderung der Harnsäureausscheidung nach Eingabe des Extr. fl. deutlich zu konstatieren. Mittel der Vorperiode — 0,0212, Extraktperiode — 0,0175. Weiter aber ist während der Extraktperiode bei gleichbleibender Wasserzufuhr eine stärkere Diurese bemerkbar, was nach Husches (19), Schreiber (20) und Kobler (21) einen größeren Harnsäuregehalt des Harnes bedingen müßte. Da hier jedoch das Gegenteil zu bemerken ist, tritt der Einfluß des Extr. fl. auf die Harnsäureausscheidung um so deutlicher zutage.

Versuch II. Die Zahlen in diesem Versuche zeigen uns zunächst, daß nach Eingabe von reiner Harnsäure der Gehalt an letzterer im Harne steigt (allerdings nicht in dem Maße, wie, die eingeführte Menge in Betracht gezogen, zu erwarten wäre). Weiter aber sprechen die Zahlen auch in diesem Versuche, besonders wenn wir die stärkere Diurese der Extraktperiode in Betracht ziehen, zu gunsten eines Einflusses des Extr. fl. auf die Harnsäureausscheidung. Der relativ geringe Unterschied in den Zahlen der Vor- und Extraktperiode dürfte wohl auf die geringere Menge des eingeführten Extraktes zurückzuführen sein.

Versuch III. Ich habe diesen Versuch unter Herstellung des N-Gleichgewichtes während der Vorperiode ausgeführt, wobei in der Tabelle die Gesamtsumme des N, d. h. im Kot und Harn, angegeben ist. Deutlich bemerken wir hier den Einfluß des Extraktes, indem die Differenz der in der Vor- und Extraktperiode erhaltenen Werte 50 Proz. übersteigt; allerdings bei schwächerer Diurese dieser Periode. Weiter ersehen wir aus den Zahlen, daß Einfuhr reiner Harnsäure den Gehalt an letzterer im Harn zwar steigert, diese Steigerung jedoch, trotz andauernder Harnsäureeinfuhr, nicht über ein gewisses Maximum hinausgeht. Die schwächere Diurese während der Extraktperiode glaube ich einerseits vielleicht auf die anhalten-

den Harnsäuregaben, andererseits aber auf die durch zu große Extraktgaben bedingte Erkrankung des Tieres zurückführen zu dürfen. Das Tier erkrankte nach einer Gabe von 8,0 Extrakt. Der Harn enthielt große Mengen von Blut, wobei — als auch nachher kein Blut mehr nachweisbar und das Tier anscheinend gesund war — sich doch noch längere Zeit hindurch bedeutende Mengen von Eiweiß im Harn vorfanden.

Versuch IV. Es sollte dieser Versuch, unter Beobachtung des Stickstoffgleichgewichts während der Vorperiode, erstens einmal nochmals Auskunft geben über den Verbleib von per os eingeführter Harnsäure; weiter aber hatte ich die Absicht, die Extraktgaben allmählich zu steigern resp. sie in kürzeren Zeiträumen einander folgen zu lassen, um schließlich dann noch genauer die Harnsäurewerte während der Nachperiode zu beobachten. Endlich waren dann noch die Harnsäurebestimmungen sowohl nach Hopkins, als auch nach Ludwig-Salkowski ausgeführt worden. Trotzdem, wie angeführt, dieser Versuch unter besonders genauen Bedingungen ausgeführt werden sollte, entsprach das Endresultat doch nicht allen Erwartungen, indem das Tier leider schon am ersten Tage nach einer rascheren Aufeinanderfolge (2 stdl.) der Extraktgaben erkrankte[1]), somit dieser Versuch in der eigentlichen Absicht nicht weitergeführt werden konnte, sondern zu einem mehr gewaltsamen Schluß gebracht werden mußte. Trotzdem sind jedoch auch in dieser Form einige Schlüsse möglich. 1. Ist auch hier ersichtlich, dafs der Harnsäuregehalt des Harns nach Einfuhr reiner Harnsäure steigt. 2. Sprechen die Werte während der Extrakt- und der Nachperiode mehr oder weniger für einen Einfluß des Extraktes auf die Harnsäureausscheidung. 3. Geben uns die nach Hopkins und Ludwig-Salkowski ausgeführten Harnsäurebestimmungen fast gleiche Werte; man kann also beide Bestimmungsmethoden als mehr oder weniger gleichwertige betrachten.

Versuch V. Vorliegenden Versuch, bei dem ich in eigener Person das Versuchsobjekt vorstellte, unternahm ich zu dem Zwecke, um ein ungefähres Bild der Extrakteinwirkung auf die Harnsäureausscheidung beim Menschen erhalten zu können. Behufs endgültiger Entscheidung dieser Frage müssen derartige Versuche unter mehr genauen Bedingungen ausgeführt werden. Was nämlich die Nahrungszufuhr während des Versuches anbetrifft, so habe ich während der ganzen Dauer desselben täglich eine be-

1) Die Erscheinungen waren dieselben wie im Versuche III, jedoch weniger intensiv. Der Harn enthielt Eiweiß, jedoch kein Blut.



stimmte Menge sich gleichbleibender Nahrung zu mir genommen, muß jedoch bemerken, daß die Normierung der Nahrung trotzdem, streng genommen, nicht als eine absolut genaue bezeichnet werden kann, da, aus verschiedenen Gründen, eine Analyse der Speisen, Bestimmung von z. B. N, P_2O_5 usw. unterbleiben mußte.

Betrachten wir nun die Resultate dieses, wie schon angedeutet, quasi mehr Vorversuches, so sehen wir, daß auch hier die Harnsäurezahlen für einen Einfluß des Extr. fl. auf die Harnsäureausscheidung sprechen. Es äußert sich dieser Einfluß derart, daß nach abwechselnd hohen und niedrigen Zahlen der Vorperiode, bei zugleich im allgemeinen niedrigen Werten, eine fallende Tendenz dieser Werte während der Extraktperiode zutage tritt.

Versuch I. Katze im Gewicht von 4250,0 g erhielt täglich 300,0 Fleisch und 100 ccm Wasser.

Tage	Gewicht des Tieres	Einfuhr	Ausscheidung	
		Extr. fl. aq.	Harn in ccm	Harnsäure
1	4250	—	160	0,0210
2	4250	—	200	0,0200
3	4200	—	230	0,0280
4	4250	—	180	0,0168
5	4250	—	160	0,0176
6	4230	—	120	0,0135
7	4200	—	210	0,0230
8	4250	—	210	0,0230
9	4240	—	120	0,0173
10	4200	—	210	0,0225
			180 ccm	0,0212
11	4240	2 × 4,0	200	0,0190
12	4250	2 × 4,0	210	0,0160
13	4250	3 × 4,0	250	0,0230
14	4280	2 × 4,0	210	0,0190
15	4250	2 × 5,0	200	0,0145
16	4280	2 × 5,0	225	0,0160
17	4300	2 × 5,0	240	0,0150
18	4250	2 × 5,0	200	0,0170
19	4280	2 × 5,0	230	0,0180
			218,3 ccm	0,0175

Versuch II. Katze im Gewicht von 3500,0 g erhielt täglich 300,0 g Fleisch und 100 ccm Wasser.

Tage	Gewicht des Tieres	Einfuhr		Ausscheidung	
		Harnsäure	Extr. fl. aq.	Harn in ccm	Harnsäure
1	3500	—	—	200	0,0160
2	3520	—	—	200	0,0155
3	3500	—	—	200	0,0190
4	3550	—	—	200	0,0180
				200 ccm	0,0171

Tage	Gewicht des Tieres	Einfuhr		Ausscheidung	
		Harnsäure	Extr. fl. aq.	Harn in ccm	Harnsäure
5	3550	0,5	—	200	0,0490
6	3530	—	—	200	0,0300
7	3550	—	—	190	0,0292
8	3530	—	—	200	0,0270
9	3500	—	—	190	0,0228
10	3550	—	—	170	0,0210
11	3550	—	—	180	0,0168
12	3530	—	—	180	0,0180
				188,7	0,0267
13	3580	0,5	2 × 3,0	210	0,0389
14	3580	—	2 × 3,0	225	0,0250
15	3600	—	2 × 3,0	225	0,0240
16	3580	—	2 × 3,0	225	0,0240
17	3580	—	2 × 3,0	220	0,0210
18	3600	—	2 × 3,0	195	0,0190
19	3550	—	2 × 4,0	210	0,0170
20	3580	—	2 × 4,0	170	0,0170
				210	0,0232

Versuch III. Katze im Gewicht von 4300,0 g erhielt täglich 250,0 g Fleisch und 100 ccm Wasser.

Tage	Gewicht des Tieres	Einfuhr			Ausscheidung				Bemerkungen
		N	Harn-säure	Extr. fl. aq.	N	N-Bilanz	Harn in ccm	Harn-säure	
1	4300	—	—	—	—	—	144	0,0110	—
2	4300	—	—	—	—	—	150	0,0120	—
3	4300	—	—	—	—	—	160	0,0088	—
							151,3	0,0106	
4	4300		0,5	—	6,340		160	0,0330	Speichelfluß
5	4300		0,5	—	6,210		120	0,0290	Speichelfluß
6	4280	6,211	0,25	—	6,780	+ 0,092	180	0,0215	—
7	4300		0,25	—	6,385		180	0,0270	—
8	4250		0,25	—	6,285		180	0,0220	—
9	4280		0,25	—	4,715		160	0,0200	—
					6,119		163,3	0,0254	
10	4300		0,25	2 × 4,0	5,820		150	0,0130	—
11	4250		0,25	2 × 5,0	5,674		100	0,0135	—
12	4250	6,226	0,25	2 × 5,0	5,350	+ 0,789	140	0,0110	—
13	4200		0,25	1 × 8,0	4,507		140	0,0130	Tier erkrankte;
14	4100		0,25	1 × 8,0	5,834		60	0,0124	Blutharn, Lähmg. der hint. Extr.
					5,437		118	0,0125	

Versuch IV. Katze im Gewicht von 3900,0 g erhielt täglich 250,0 g Fleisch und 50 ccm Wasser.

Tage	Gewicht des Tieres	Einfuhr N	Einfuhr Harnsäure	Einfuhr Extr. fl. aq.	Ausscheidung Harn in ccm	N Harn	N Kot	Gesamt-N pro die	N-Bilanz	Harnsäure nach: Hopkins	Harnsäure nach: Ludwig-Salkowsky	Bemerkungen
1	3900	—	—	—	160	6,966	0,352	7,318		0,0299	0,0300	—
2	3900		—	—	130	6,461	—	6,461		0,0259	0,0260	—
3	3930	7,225	—	—	140	9,115	0,708	6,823	+ 0,183	0,0176	0,0176	—
4	3900		—	—	130	6,988	0,244	7,232		0,0240	0,0241	—
5	3950		—	—	130	7,232	—	7,232		0,0240	0,0240	—
6	3930	—	—	—	140	6,820	0,328	7,148		0,0279	0,0281	—
					138,3			7,042		0,0248	0,0249	
7	3950		0,25	—	130	6,406	—	6,406		0,0357	0,0357	—
8	3980		0,25	—	130	5,969	0,490	6,459		0,0359	0,0360	—
9	4000	7,259	—	—	150	7,392	—	7,392	+ 0,512	0,0280	0,0280	—
10	4000		—	—	130	6,770	0,411	7,181		0,0210	0,0215	—
11	4020		—	—	125	6,300	—	6,300		0,0187	0,0188	—
					133			6,747		0,0278	0,0280	
12	4000		0,5	—	100	5,896	—	5,896		0,0420	0,0425	—
13	4050	7,293	0,5	—	120	7,324	0,617	7,941	+ 0,057	0,0490	0,0490	—
14	4030		—	—	145	8,120	—	8,120		0,0250	0,0250	—
15	4050		—	—	130	6,333	0,656	6,989		0,0259	0,0260	—
					123,7			7,236		0,0353	0,0355	
16	4050		—	2 × 6,0	120	5,913	0,750	6,663		0,0257	0,0258	—
17	4030	7,363	—	2 × 6,0	100	4,620	—	4,620	+ 0,657	0,0255	0,0256	—
18	4080		—	2 × 6,0	170	8,806	0,766	9,572		0,0330	0,0333	—
19	4030		—	2 × 6,0 2stündl.	80	5,152	0,820	5,972		0,0170	0,0170	Das Tier erkrankte.
					117,5			6,706		0,0253	0,0254	
20	4000		—	—	95	6,251	—	6,251		0,0267	0,0270	—
21	3950	7,425	—	—	85	5,712	—	5,712	— 0,629	0,0297	0,0297	—
22	4000		—	—	210	12,201	—	12,201		0,0420	0,0422	—
					130			8,054		0,0326	0,0329	

Versuch V. Versuchsperson: der Autor.

Tage	Einnahme Extr. fl. aq	Ausscheidung Harn in ccm	Ausscheidung Harnsäure
1	—	1230	0,802
2	—	960	0,528
3	—	1200	0,810
4	—	1100	0,410
5	—	1050	0,397
6	—	1200	0,588
		1123	0,589
7	3 × 5,0	1300	0,602
8	3 × 5,0	1240	0,567
9	3 × 5,0	1160	0,550
10	3 × 5,0	1100	0,320
11	3 × 5,0	1200	0,362
12	3 × 5,0	1150	0,313
		1191	0,452

Nachdem ich in Gesagtem die Versuche einzeln besprochen habe, will ich hier noch kurz die Gesamtschlüsse wiedergeben, die sich aus denselben ziehen lassen. Es muß erstens zugegeben werden, daß den Blättern, resp. dem Extr. fl., entsprechend meiner Voraussetzung, tatsächlich die Fähigkeit zukommt, mehr oder weniger die Harnsäureausscheidung herabzusetzen. Ob nun diese Herabsetzung durch die in den Blättern enthaltene Chinasäure bedingt wird, oder aber, ob dieselbe der Gesamtwirkung aller, in den Blättern enthaltenen Bestandteile zuzuschreiben ist, lasse ich ungesagt.

Weiter läßt sich noch bei den, unter normalen Bedingungen zu Ende geführten Versuchen eine diuretische Wirkung der Blätter konstatieren.

Schließlich sehen wir auch hier, daß große Gaben der Blätter resp. des Extr. fl. toxisch wirken, daß also eine gewisse Maximaldosis nicht überstiegen werden darf. Bei Katzen glaube ich, als nicht zu übersteigende Einzeldosis 1,25 Extr. fl. 1900 d. h. eines diesem Hydrochinongehalte entsprechenden Präparates pro 1 kg Körpergewicht angeben zu können.

Über die diuretische Wirkung der Blätter.

Da schon das Vorhandensein von Arbutin in den Blättern auf eine diuretische Wirkung derselben schließen läßt, weiter aber auch die eben besprochenen Versuche I, II auf eine dahin gehende Wirkung deuten, nahm ich einige spezielle Versuche in dieser Richtung vor, konnte jedoch von 9 angefangenen Versuchen leider nur 2 befriedigend zu Ende bringen, da bei den anderen die Tiere umkamen, bevor ich noch zu irgendeinem Resultat gelangt war. Diese 2 Versuche sprechen jedoch beide deutlich für eine diuretische Wirkung der Blätter, haben aber, wie auch die vorhergehenden, mehr den Zweck, zu weiteren detaillierteren Untersuchungen in gegebener Richtung anzuregen, da ich alle diese Versuche mehr als Vorversuche betrachte und eine entscheidende Beantwortung der tangierten Fragen den Spezialisten überlasse.

Die Ausführung vorliegender 2 Versuche war folgende:

In beiden Fällen wurde zunächst die Vena jugularis bloßgelegt, um in letztere das Extr. fl. zu injizieren. Weiter wurde bei einem Tiere die Sectio alta vorgenommen und in die bloßgelegte Harnblase eine Kanüle eingeführt; beim anderen Tiere wurde die Kanüle direkt mit dem Harnleiter verbunden. Durch diese Kanüle wurde dann, während einer bestimmten Zeitdauer, vor und nach der Extraktinjektion, der Harn in ein Gefäß gesammelt und darauf

die Menge desselben gemessen. Im Versuche II wurde außerdem dem Tiere noch Chloralhydrat eingeführt und der Blutdruck gemessen, um auf die Ursache der, nach Extrakteinfuhr, hervorgerufenen Diurese hinzudeuten. Bekanntlich spricht eine, auch nach Gabe von Chloralhydrat zu stande kommende Diurese für eine mehr spezifische Wirkung des gegebenen Mittels auf das Nierenepithel.

Versuch I. Katze, Gewicht 3850,0 g. Vena jugul. bloßgelegt. Harnblase mit einer Kanüle verbunden.

Zeitdauer	Pharmakolog. Mittel	Harnmenge in ccm	Harnmenge für 1 Stunde berechnet in ccm
4 h. 20 m. bis 4 h. 45 m.	—	0,8	—
4 = 45 = = 5 = 8 =	—	1,8	—
		2,6	3,2
5 h. 10 m.	1,0 Extr. fl. 1900 per ven. jugular.	—	—
5 = 10 = bis 5 h. 25 m.	—	3,9	—
5 = 25 =	1,9 Extr. fl. 1900 per ven. jugular.	—	—
5 = 25 = = 5 = 40 =	—	0,4	—
5 = 40 = Exitus letalis			
		4,3	8,6

Versuch II. Katze, Gewicht 3970,0 g. ¾ Stunde vor dem Versuch per os 2,0 Chloralhydrat. Harnleiter mit einer Kanüle verbunden. Vena jugul. und Arteria carotis bloßgelegt; letztere mit dem Ludwigschen Kymographion verbunden.

Zeitdauer	Pharmakolog. Mittel	Harnmenge in ccm	Harnmenge für 1 Stunde berechnet in ccm	Blutdruck	Puls in $^1/_6{}'$
1 h. 15 m. bis 1 h. 30 m.	—	0,3	—	151	27
1 = 30 = = 2 =	—	0,6	—	—	—
		0,9	1,2		
2 h.	0,25 Chloralhydrat per ven. jugul.	—	—	138	22
2 h. 6 m.	1,0 Extr. fl. per ven.	0,7	—	108	23
2 = 6 = bis 2 h. 38 m.	—	1,1	—	125	23
2 = 38 = = 3 =	—	—	—	135	28
		1,8	2,04		
3 h.	1,0 Extr. fl. per ven.	—	—	50	20
3 h. 2 m. Exitus letalis					

Ich gebe hier zum Schluß noch einen kurzen Beitrag zur Frage über das Vorhandensein von Hydrochinon und Arbutin im Harne, nach Eingabe diesen Substanzen per os. Es herrscht in dieser Be-

ziehung keine einheitliche Meinung in der Literatur und will ich deshalb hier noch die diesbezüglichen Daten kurz anführen.

Mering (22) wies, nach Eingabe von Arbutin, im Harne Hydrochinon nach. Lewin (23) wie auch Pasokis (24) behaupten, daß ein Teil des Arbutins zersetzt werde, ein anderer Teil jedoch unverändert den Organismus passiere. Kunkel und Feibes (25) dagegen behaupten, daß die ganze Menge des eingeführten Arbutins sich unverändert im Harne wiederfinde.

Baumann und Preuße (26) wie auch Antaew (27) geben an, daß nach Eingabe von Hydrochinon letzteres als Hydrochinonschwefelsäure im Harne nachweisbar sei.

Otto Seifert (28) dagegen konnte nach Hydrochinoneingabe kein freies Hydrochinon im Harne nachweisen.

Laurentz (29) endlich konstatierte, daß nach Eingabe sowohl von Arbutin als auch von Hydrochinon beide Substanzen im Harne wiederzufinden seien.

Alle diese Autoren hatten nach Eingabe der erwähnten Verbindungen eine dunkel-olivgrüne Färbung des Harnes beobachtet.

Die gleiche Beobachtung hatte auch ich bei meinen Versuchen mit dem Extractum fluidum aquosum der Preißelbeerblätter gemacht und mußte ich nun das Vorhandensein im Harne sowohl von Hydrochinon als auch von Arbutin voraussetzen, da eben beide diese Substanzen zu den Bestandteilen der Blätter gehören. Meine diesbezüglichen Untersuchungen führte ich wie folgt:

Eine größere Menge des zu untersuchenden Harnes wurde vorsichtig auf dem Dampfbade auf ein kleineres Volumen gebracht und die Flüssigkeit darauf mit einer geringen Menge verdünnter H_2SO_4 versetzt. Zur Entfernung der Fettsubstanzen wurde nun der Harn zunächst mit Petroläther behandelt, dann aber, nach Trennung des letzteren von der wässerigen Flüssigkeit, diese mit Essigäther ausgeschüttelt. Nach Verdunstung dieser Ausschüttelungsflüssigkeit bei Zimmertemperatur hinterblieb ein reichlicher Rückstand, in welchem nun Arbutin wie auch Hydrochinon vermutet werden konnten. Zur Trennung dieser beiden wurde der erwähnte Rückstand zunächst im Exsikkator getrocknet, dann aber auf dem Dampfbade der Sublimation unterworfen. Es entstand hierbei ein reichliches Sublimat, das ich auf Grund charakteristischer Reaktionen, von deren detaillierter Wiedergabe ich jedoch absehe, als Hydrochinon ansprechen konnte. Der Sublimationsrückstand, in welchem noch Arbutin vorhanden sein konnte, wurde weiter vorsichtig mit kleinen Mengen absoluten Äthers ausgewaschen, um die letzten,

event. noch vorhandenen Spuren von Hydrochinon zu beseitigen, da letztere die Reaktionen auf Arbutin verdunkeln konnten. Die mit dem nun resultierenden Rückstande vorgenommenen Reaktionen wiesen alle deutlich auf Arbutin hin, im besonderen unter anderen die von Laurentz angegebene Differentialreaktion zwischen Arbutin und Hydrochinon: nach Erwärmung des Objektes mit konzentrierter H_2SO_4 und einer Spur von Fe_2Cl_6 entsteht dunkelbraune Färbung; Hydrochinon gibt unter denselben Bedingungen olivgrüne Färbung.

Auf Grund dieser Untersuchungen läßt sich nun mit ziemlicher Bestimmtheit behaupten, daß Hydrochinon und Arbutin nach Eingabe derselben per os unverändert den Organismus passieren und im Harne als solche nachweisbar sind. Ob die ganze Menge dieser, per os, eingeführten Substanzen sich im Harne wiederfindet, ist eine weitere Frage, die ich jedoch offen lasse.

Resumée.

Meinen Untersuchungen noch einen kurzen Überblick über die erhaltenen Resultate folgen lassend, gebe ich dabei folgenden Schlußbemerkungen Raum:

1. Außer Pflanzeneiweiß enthalten die Blätter keine weiteren N-haltigen Substanzen; von organischen Säuren sind in denselben Spuren von Weinsäure, in relativ größerer Menge jedoch ist Chinasäure vorhanden.

Benzoë- und Salizylsäure waren nicht nachweisbar.

2. Die Blätter enthalten freies Hydrochinon und zwar in verhältnismäßig großer Menge. Der Hydrochinon-, wie auch der Arbutin- und der Gerbsäuregehalt der Blätter erreichen ihr Maximum im Spätherbste. Ein heißer und trockener Sommer fördert eine reichlichere Bildung dieser drei Substanzen in den Blättern; es müssen erstere dieser Übereinstimmung wegen — in Bezug auf ihre Bildung in der Pflanze — in engem Zusammenhange miteinander stehen.

3. Die Gerbsäure der Blätter besitzt die Zusammensetzung $C_{28}H_{29}O_{10}$. Bei der trockenen Destillation wie auch beim Schmelzen mit Ätzalkali spaltet sie freies Hydrochinon ab. Zu untersuchen wäre noch, ob eine Hydrochinonabspaltung auch im Organismus stattfindet.

4. Das Extractum fluidum aquosum, wie auch ein auf dem Dampfbade bereiteter wässeriger Auszug der Blätter enthalten außer Substanzen, die kein tieferes medizinisches Interesse beanspruchen können: Hydrochinon, Arbutin, Gerbsäure, Erikolin,

Erizinol, Chinasäure, Gallussäure und, wie ich annehme, auch Ellagsäure.

5. Gallus- und Ellagsäure sind als Spaltungsprodukte der Gerbsäure zu betrachten und finden sich nicht frei in den Blättern. Diese Spaltung wird bedingt durch Einwirkung von Luft und Wärme auf eine wässerige Lösung der Gerbsäure.

6. Die rationellste Sammelzeit der Blätter, zu medizinischen Zwecken, ist der Herbst. Getrocknet werden müssen die Blätter in einer dünnen Schicht ausgebreitet und bei Zimmertemperatur; Anwendung von künstlich höherer Temperatur und Sonnenlicht ist zu verwerfen, da dadurch ein Verlust an Hydrochinon und eine Zersetzung der Gerbsäure bedingt wird.

7. Die Blüten enthalten weder Salizyl- noch Benzoësäure, wohl aber freies Hydrochinon.

8. Die Früchte enthalten freie Benzoësäure, wodurch auch das schwierige Gärungsvermögen der Beeren erklärt werden dürfte. Salizyl- und Chinasäure wie auch Erikolin sind nicht vorhanden.

9. In großen Gaben wirken die Blätter der Preißelbeere toxisch. Diese toxische Wirkung wird durch Hydrochinon hervorgerufen.

10. Die Blätter setzen die Harnsäureausscheidung herab, welche Herabsetzung meiner Meinung nach auf verringerte Harnsäurebildung im Organismus zurückzuführen ist.

11. Die Blätter äußern eine diuretische Wirkung und besitzen zugleich auch — durch den Hydrochinongehalt bedingte — antiseptische Eigenschaften.

12. Arbutin und Hydrochinon passieren, zum Teil wenigstens, den Organismus ohne Zersetzung und sind als solche im Harne nachweisbar.

13. Zu medizinischen Zwecken ist die rationellste Form einer Anwendung der Blätter: das Extractum fluidum aquosum oder aber ein auf dem Dampfbade bereiteter wässeriger Auszug derselben.

14. Durch Einfuhr reiner Harnsäure per os läßt sich bei Katzen eine gesteigerte Harnsäureausscheidung herbeiführen. Diese vermehrte Ausscheidung der Harnsäure steht jedoch in keinem Verhältnis zur eingeführten Harnsäuremenge, sondern übersteigt nicht ein gewisses Maximum.

Der experimentelle Teil vorliegender Arbeit ist seinerzeit im pharmakologischen Institute der Universität Jurjew (Dorpat) ausgeführt worden.

Literatur.

1) О цѣлительномъ дѣйствіи „брусничной травы" въ упорныхъ хроническихъ ревматизмахъ. Вѣстникъ общественной гигіены, судебной и практической медицины, 1890 апрѣль мѣс.
2) Ibidem.
3) Врачъ 1891. Nr. 51.
4) Дръ Гирцовъ. Протоколъ общества Курскихъ врачей 1891.
5) Д-ръ Титовъ. „Нѣсколько наблюденій надъ дѣйствіемъ vacc. vit. id. при ревматизмѣ". Сообщено 9 Февр. 1891 г. въ клубѣ московск. врачей.
6) П. Крыловъ. Труды общества естествоиспытателей при Императорскомъ Казанскомъ Чниверситетѣ. Томъ XI. 1882. p. 8.
7) Н. Григорьевъ. Лѣчебникъ травникъ. 1897. p. 24.
8) E. Claaßen, Amer. Journal of Pharmac. 1870. 297.
9) H. Oppermann, Archiv Pharmacie. VIII. 90. 1876.
10) E. Claaßen, Archiv Pharmacie. XXIII. 805. 1885.
11) F. Ölze, Beiträge zur chemischen Kenntnis der Erikazeen, spez. der Preißelbeere (Vaccin. vit. id.). Dissert. Erlangen 1890.
12) Erneute Untersuchungen über Zusammensetzung und Spaltungsprodukte des Erikolins und über seine Verbreitung in der Familie der Erikazeen. Dissert. Dorpat 1883.
13) Mach und Portele, Landwirtschaftliche Versuchsstationen. 1890. 38. 69.
14) Gräger, Jahrb. Pharmacie. 39. 139. 36. 208.
15) O. Löw, J. pr. chem. (2). 20. 312.
16) A. Ferdinand, J. pr. chem. 1880. 66.
17) Gräger, N. Jahrb. d. Pharmak. 36. 208.
18) Paul Naß, Über den Gerbstoff der Castanea vesca. Dissert. Dorpat 1884.
19) Husches, Zeitschr. f. klin. Med. 26. 161.
20) Schreiber, Über die Harnsäure. Stuttgart 1889.
21) Kobler, Maly. 91. 431.
22) Mering, Pflügers Archiv. 1876. Bd. XIV. S. 274.
23) Lewin, Virchows Archiv. 1883. Bd. 92. H. 3.
24) Paschkis, Wiener Presse. 1884. Nr. 13.
25) Kunkel und Feibes, Über das Schicksal des Arbutin im menschlichen Organ. Würzburg 1884.
26) Baumann und Preuße, Archiv f. Anatomie und Physiologie. 1879. S. 245.
27) Антаевъ. Матеріалы къ Фармакологіи гидрохинона. Дисс. С-Петербургъ. 1887.
28) Otto Seifert, Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger neuerer Arzneimittel. Würzburg 1883.
29) H. Laurentz, Beitrag zum forens. chem. Nachweis des Hydrochinon und Arbutin im Tierkörper. Dissert. Dorpat 1886.

V.

Aus der II. medizinischen Klinik zu Berlin.

Über die Resorption im Magen und die sogenannte Verdünnungssekretion.

Von

Dr. Bönniger, Assistenten der Klinik.

Winter[1]) hat zuerst angegeben, daß die Magenwand sich nicht wie die übrigen Körperwände verhält. In denselben eingeführte Flüssigkeit sollte sich nicht auf den osmotischen Druck des Blutes einstellen, vielmehr sich wesentlich tiefer halten. Die Grenzen gibt er zwischen — 0,36 und — 0,55 $\varDelta$ an. Diese Beobachtungen sind dann von Roth und Strauß[2]) weiter ausgeführt worden. Nach der Erklärung dieser Autoren findet im gefüllten Magen beständig eine Sekretion statt, welche in dem Sinne wirkt, daß eine dem Blut isotonische Lösung hypotonisch, hypotonische Lösungen entweder noch mehr hypotonisch werden, gleich bleiben oder nur wenig ansteigen, daß endlich bei hypotonischen Lösungen und namentlich bei Wasser der Wassereintritt in die Blutbahn aufgehoben wird. Letztere Wirkung scheinen die Verfasser sich so zu denken, daß die einzelne Zelle dem durch die Differenz des osmotischen Druckes in sie eindringenden Wasser ihre Sekretion entgegenwirft, sodaß der Effekt Null ist.

Diese Verdünnungssekretion hat, soweit ich sehe, keinen Widerspruch erfahren, ist vielmehr von zahlreichen Autoren mehr oder weniger anerkannt worden (Schiff[3]) Justensen[4]) Pfeiffer[5])). Nur Kraus[6]) äußert Zweifel, daß das Problem mit der von Roth und Strauß gegebenen Erklärung endgültig abgeschlossen wäre.

---

1) Archiv. de physiologie. 96. 5. Ser. 8.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 37.
3) Archiv f. Verdauungskrankheiten. 1900.
4) Zeitschr. f. klin. Med. 99.
5) Dieses Archiv. 1902.
6) Deutsche Medizinalzeitung. 1903.

Von dem Gedanken ausgehend, daß die Resorption vielleicht doch eine Rolle spiele bei dem eigentümlichen Verhalten des Magens, machte ich zunächst Versuche beim Menschen mit Jodkaliumlösungen (bis zu 1 Proz.) die mit Kochsalz dem Blute isotonisch oder schwach hypotonisch gemacht waren. Nach von Mering[1]) wird Jodkalium beim Hunde nicht resorbiert. Otto[2]) meint allerdings, man dürfe die Versuche beim Hunde nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, da er bei Pflanzenfressern eine Resorption des Jodkaliums feststellen konnte, wenn auch erst nach längerer Zeit (½—1½ Stunde)[3]). Da sich meine Versuche auf eine Zeit von nur 20 Minuten erstreckten, so darf man wohl annehmen, daß keine nennenswerte Resorption von Jodkalium stattgefunden hat. Wenn also eine Verminderung der Konzentration des Jodkalium eintrat, so mußte sie durch Verdünnung zu stande gekommen sein. Es trat nun in der Tat eine solche in geringem Grade ein (z. B. von 0,93 auf 0,83 Proz.). Indessen braucht dies noch keine solche im Sinne von Roth und Strauß zu sein. Trat doch meist auch eine beträchtliche Säureabscheidung auf. Andererseits wurde die Sekretion des Speichels in einer Weise angeregt, wie ich mich bei Versuchen an mir selbst überzeugte, daß es nicht wohl möglich war, ein Verschlucken desselben ganz zu vermeiden.

Deshalb ging ich zunächst zu Tierversuchen über. Bei Hunden, die mindestens 24 Stunden gehungert hatten, wurde in Äthernarkose die Bauchhöhle in der linken Papillarlinie eröffnet, der Pylorus abgebunden, eine Schlundsonde in den Ösophagus eingeführt und eingebunden. Mit den betreffenden Lösungen wurde dann der Magen zunächst ausgepült und darauf 300 ccm desselben eingeführt, ein kleiner Teil nach wenigen Minuten wieder herausgelassen. Dieser letztere diente zur Bestimmung des Gefrierpunkts, sowie des Kochsalz- bezw. des Zuckergehalts der Lösung. Nach einer Stunde wurde der Rest herausgelassen. Die Gefrierpunktsbestimmungen wurden mit dem Beckmannschen Apparat ausgeführt, die Kältemischung auf — 3° bis — 5° gehalten. Der Traubenzucker wurde mittelst Polarimeter bestimmt, und zwar wurden die meist trüben Flüssigkeiten mit einer kleinen Menge zuckerfreien Urins versetzt, dann mit Bleiazetatlösung auf ein bestimmtes Volumen (5/4 des ursprünglichen)

1) Klin. Jahrbuch. VII.

2) Archiv für Verdauungskrankheiten. 1902.

3) Eine Rehabilitierung der Penzoldt-Faberschen Resorptionsprobe scheint mir durch die Versuche Ottos freilich keineswegs gelungen. Denn da beim normalen Menschen die Reaktion innerhalb 7½—15 Minuten eintritt, so muß man die Jodresorption doch wohl auf den Darm zurückführen.

gebracht und filtriert. Eiweißgehalt war nicht nachzuweisen. Der Chlorgehalt wurde nach Volhard bestimmt und auf Chlornatrium umgerechnet. Salzsäure war nicht oder nur in Spuren vorhanden.

Versuche an Hunden.

		Δ	Zuckergehalt	NaCl-Gehalt
1.	Eingeführte Traubenzuckerlösung	— 0,565	5,47 Proz.	— Proz.
	Ausgeführte Traubenzuckerlösung	— 0,605	5,45 „	0,087 „
2.	Eingeführte Kochsalzlösung . .	— 0,605	— „	0,97 „
	Ausgeführte Kochsalzlösung . .	— 0,625	— „	0,90 „
3.	Eingeführe Zuckerlösung . . .	— 0,58	5,8 „	— „
	Ausgeführte Zuckerlösung . . .	— 0,625	— „	0,058 „
4.	Eingeführte Kochsalzlösung . .	— 0,60	— „	0,988 „
	Ausgeführte Kochsalzlösung . .	— 0,60	— „	0,959 „

Der Gefrierpunkt des Hundeblutes schwankte nach meinen Untersuchungen zwischen — 0,59 und — 0,645. In jedem Versuch die entsprechende Gefrierpunkts-Bestimmung des Blutes zu machen, schien mir nicht nötig, da auch ohne diese in 1 Stunde eine Einstellung des Mageninhalts unter dem osmotischen Blutdruck zum Ausdruck kommen mußte; handelt es sich doch beim Menschen um eine Differenz von mindesten 0,2°.

Weiter wurden Versuche an Kaninchen gemacht. Die Versuchsanordnung war hier folgende:

Nach Narkotisierung mit Morphium und Laparotomie wurde an einer möglichst gefäßarmen Stelle des Magens ein ca. ½ pfennigstückgroßes Stück der Magenwand mit einem starken Seidenfaden umstochen, dann eingeschnitten und ein recht weites Glasrohr eingebunden. Auf diese Weise gelingt die Ausspülung leicht. Dann wurde das weite Rohr durch ein kleines ersetzt und mit der betreffenden Lösung vielfach durchgespült, endlich 70 ccm daringelassen. Versuchsdauer wieder 1 Stunde. Außer Kochsalz und Traubenzuckerlösungen wurden Chlorammonium und Kaliumsulfatlösungen eingeführt. Bei den letzteren wurde die Schwefelsäure als Barytsalz gefällt und gewogen, das Chlorammonium wurde nach dem Kjeldahlverfahren bestimmt, bezw. als Chlor titriert. Bei der eingeführten Lösung waren die Werte für Chlorammonium berechnet selbstverständlich die gleichen, bei der ausgeführten ergab sich eine Differenz, die auf NaCl bezogen wurde. Eiweifs war mit Essigsäure und Ferrocyankalium nicht nachweisbar.

1) Es wurde nicht chemisch reiner Traubenzucker genommen. Die Werte sind teilweise noch etwas höher, als es der Gefrierpunktsdepression des reinen Traubenzuckers entspricht, weil die Lösungen zum Teil frisch bereitet waren. Da es mir auf Vergleichswerte ankommt, so fällt der Fehler wohl nicht ins Gewicht.

Versuche an Kaninchen.

	Δ	NaCl-Gehalt	
1. Eingeführte Kochsalzlösung . .	— 0,64	— Proz.	—
Ausgeführte Kochsalzlösung . .	— 0,635	0,924 "	—
			Traubenzucker
2. Eingeführte Traubenzuckerlösung	— 0,62	— "	5,87 Proz.
Ausgeführte Traubenzuckerlösung	— 0,615	0,11 "	5,5 "
			K_2SO_4
3. Eingeführte Kaliumsulfatlösung .	— 0,62	— "	2,57 "
Ausgeführte Kaliumsulfatlösung .	— 0,62	0,070 "	2,35 "
			$ClNH_4$
4. Eingeführte Chlorammoniumlös. .	— 0,74	— "	1,068 "
Ausgeführte Chlorammoniumlös. .	— 0,72	0,029 "	1,0199 "

Der Gefrierpunkt des Kaninchenblutes schwankt nach Hoeber zwischen — 0,61 und — 0,63.

Es stand somit für mich fest, daß bei Tieren (Hunden, Kaninchen) mit abgebundenem Pylorus und Cardia eine Herabsetzung der molekularen Konzentration des Mageninhaltes unter die des Blutes nicht stattfindet. Lösungen, deren Konzentration um wenig unter der letzteren bleibt, zeigen noch eine deutliche Zunahme derselben.

Es fragte sich nun, bildet der Mensch hier wirklich eine Ausnahme, oder liegt der Unterschied in den verschiedenen Versuchsbedingungen?

Ich führte deshalb zunächst Hunden Kochsalz bezw. Traubenzuckerlösungen einfach mit einer Schlundsonde ein und ließ dieselbe nach 20—40 Minuten wieder heraus.

Versuche an Hunden.

	1. Δ	2. Δ
Eingeführte NaCl-Lösung .	— 0,61	— 0,61
Ausgeführte NaCl-Lösung .	— 0,61 (nach 25 Min.)	— 0,61 (nach 40 Min.)

	3. Δ	4. Δ
Eingeführte Traubenzuckerlösung	— 0,685	— 0,55
Ausgeführte Traubenzuckerlösung	— 0,665 (20 Min.)	— 0,565 (20 Min.).

Auch hier finden wir also das gleiche Resultat.

Versuche am Menschen (an mir selbst) stellte ich dann in der Weise an, daß ich Lösungen von nicht ganz Blutkonzentration einmal wie gewöhnlich morgens nüchtern bei leerem Magen einführte, nachher den Schlauch mit Wasser abspülte, ihn dann vom Wasser, soweit ohne weiteres möglich, befreite, nach 15—20 Minuten ausheberte. Dann führte ich dieselbe Lösung ein, nachdem vorher mehrfach mit derselben durchgespült war. Der Schlauch blieb dann während der Dauer des Versuches liegen.

I.

Eingeführte NaCl-Lösung 300 ccm $\Delta = -0{,}545$.
Ausgeführt 20 Min. p. in der gewöhnlichen Weise 15 ccm $\Delta = -0{,}46$.
Ausgeführt 15 Min. p. bei steckengelassener Sonde 15 ccm $\Delta = -0{,}56$.

II.

Eingeführte NaCl-Lösung 400 ccm $\Delta = -0{,}515$.
Ausgeführt 15 Min. p. in der gewöhnlichen Weise um wenige ccm.
Ausgeführt 15 Min. p. bei steckengelassener Sonde 15 ccm $\Delta = -0{,}52$.

III.

Eingeführte Traubenzuckerlösung 300 ccm $\Delta = -0{,}53$.
Ausgeführt 15 Min. p. in der gewöhnlichen Weise 45 ccm $\Delta = -0{,}50$.
Ausgeführt 15 Min. p. bei steckengelassener Sonde 110 ccm $\Delta = -0{,}54$.

IV.

Eingeführte Traubenzuckerlössung 300 ccm $\Delta = -0{,}53$.
Ausgeführt 20 Min. p. in der gewöhnlichen Weise 30 ccm $\Delta = -0{,}505$.
Ausgeführt 20 Min. p. bei steckengelassener Sonde 72 ccm $\Delta = -0{,}56$.

Damit glaube ich den Beweis erbracht zu haben, daß der menschliche Magen, wie derjenige der Tiere, deutlich die Tendenz hat, seinen Inhalt auf die Konzentration des Blutes einzustellen, wenn auch allerdings sehr langsam.

Der Grund, warum man bisher zu anderen Resultaten gekommen ist, scheint mir, abgesehen von Versuchsfehlern, die durch Ausspülen des Schlauchs und Eintauchen desselben in Wasser vor der Einführung bedingt sind, in dem Verschlucken von Speichel zu liegen. Ein Ausgleich findet eben im Magen nur sehr langsam statt. Roth und Strauß haben die durch den Speichel bedingte Fehlerquelle wohl beachtet, indem sie ihren Patienten empfahlen, keinen Speichel herunterzuschlingen. Indessen ist es auch beim besten Willen gar nicht so leicht, dies völlig zu vermeiden. Schluckbewegungen geschehen vielfach ganz unwillkürlich.

Dann ist zu berücksichtigen, daß schon im normalen Magen, auch nüchtern, wenige Kubikzentimeter Flüssigkeit enthalten sind (in pathalogischem natürlich zuweilen sehr viel mehr), ohne daß man bei der Einführung der Sonde etwas herausbekommt. Die im nüchternen Magen enthaltene Flüssigkeit hat meist eine ziemlich geringe Konzentration und ist wohl gleichfalls durch den (in der Nacht) verschluckten Speichel zu erklären; findet man doch auch häufig Sputum beigemengt. Außerdem wird gerade bei der Einführung der Sonde eine äußerst reichliche Absonderung von Speichel hervorgerufen, der besonders bei nicht darangewöhnten Patienten beim Schlucken der Sonde mit verschluckt wird. Dieser Umstand dürfte besonders beim Heraushebern der

Flüssigkeit ins Gewicht fallen. Genügen doch 10 ccm Speichel von — 0,2 Δ, um 100 ccm Flüssigkeit von — 0,56 Δ auf — 0,527 herabzusetzen[1]).

Unerklärlich könnte es vielleicht erscheinen, daß auch bei Mägen mit größeren Rückständen die Herabsetzung des Gefrierpunktes zuweilen ein sehr ausgesprochene ist. So trat in einem Straußschen Falle (Nitzke) eine Herabsetzung der Konzentration von — 0,54 auf — 0,3 Δ ein, bei einer restierenden Menge von 134 ccm innerhalb von 20 Minuten. Nehmen wir nun nur diese Menge von 134 ccm und lassen wir die Salzaufnahme aus dem Blute unberücksichtigt, so ergibt sich durch einfache Berechnung, daß zu dieser Erniedrigung der Konzentration fast 60 ccm destill. Wassers gehören, also nicht viel weniger als die Hälfte müßte sezerniert worden sein. Nun werden aber wohl auch Roth und Strauß kaum annehmen, daß die Zellen destilliertes Wasser sezernieren; außerdem ist die ursprüngliche Menge 500 ccm. Wir kämen da zu Mengen, die wohl ohne weiteres als unmöglich angenommen werden dürfen.

Wenn man jedoch die Vorsicht gebraucht, mit der betreffenden Lösung vorher auszuspülen und dann noch einen kleinen Teil nach wenigen Minuten exprimieren läßt, den man zur Gefrierpunktsbestimmung benutzt, so findet in der Tat keine Herabsetzung der Konzentration statt. Ich führe einen einschlägigen Versuch an:

Es handelt sich um einen Fall von gutartiger Pylorusstenose. Nach abendlicher Ausspülung fanden sich morgens reichlicher, gallig gefärbter, wässriger Inhalt von — 0,495 Δ. Es wurden 400 ccm Zuckerlösung von — 0,54 Δ eingeführt in der eben angegebenen Weise. Nach 35 Minuten wurden ca. 200 ccm (ohne Restbestimmung) ausgehebert. Δ ist nunmehr — 0,55. Der Zuckergehalt ist von 5,87 Proz. auf 5,5 gesunken. Azidität 8.

Wenn ich demnach eine Verdünnungssekretion im Sinne Roths und Strauß nicht anerkennen kann, so will ich damit durchaus nicht behaupten, daß der Mageninhalt, wenn er eine Konzentration unterhalb der des Blutes hat, abgesehen von der Salzsäuresekretion, nicht verdünnt werden könnte. Daß eine solche Verdünnung möglich ist, scheint schon deshalb sehr wahrscheinlich, weil man doch wohl nicht annehmen kann, daß bei Achloridrie die Fermentausscheidung ohne jede Wasserabgabe von seiten der Drüsen stattfindet.

---

1) Nach Wolf, Arch. de Biol. XVIII. 2. p. 241 liegt der Gefrierpunkt des Speichels zwischen — 0,11 und — 0,27; ich fand Werte zwischen — 0,16 und — 0,24.



Wie ist es nun zu erklären, daß der Magen sich so langsam einstellt, daß er nicht einmal im stande ist, die durch den verschluckten Speichel bewirkte Konzentrationserniedrigung aufzuheben? Der eine Grund ist die langsame Diffusion der Salze, der andere das eigentümliche Verhalten des Wassers, wie es von Mering[1,2]) beim Hunde festgestellt hat. Wasser soll so gut wie nicht resorbiert werden. Man hat daraus vielfach den Schluß gezogen, daß die Magenwand von außen nach innen (nach dem Blut) überhaupt undurchgängig wäre und nahm an, daß es in umgekehrter Richtung leicht durchträte. Wäre dies der Fall, so müßte die Einstellung von höherer Konzentration auf die des Blutes sehr viel schneller erfolgen als umgekehrt von niederer Konzentration, da ja außer der Salzdiffusion ein osmotischer Wasseraustausch stattfände. Das ist nun für Lösungen, die nicht allzuweit von —0,6 △ sich entfernen, nicht der Fall. Ich glaubte deshalb, annehmen zu müssen, daß das Wasser überhaupt sehr schwer durchgängig ist; erst bei größerer Konzentration, wenn der Druck sehr groß wird, würde eine stärkere osmotische Wasserströmung stattfinden.

Ich gebe hier eine Versuchsreihe am Kaninchen, die in der oben angegebenen Weise behandelt waren. Es gelingt beim Kaninchen recht gut, quantitativ die Flüssigkeitsmengen wiederzugewinnen, da man wegen des sehr weit in die Bauchhöhle hineinragenden Ösophagus den ganzen Magen herauswälzen kann, sodaß sicher keine erheblichen Mengen zurückbleiben können.

	Menge der eingeführten NaCl-Lösung	Menge der ausgeführten NaCl-Lösung	Δ der eingeführten NaCl-Lösung	Δ der ausgeführten NaCl-Lösung	Δ Zuwachs	Wasserzuwachs	Salzabnahme durch Δ ausgedr.
1.	70 ccm	66 ccm	0	— 0,125	0,125	— 4	—
2.	70 „	69 „	— 0,05	— 0,135	0,085	— 1	—
3.	70 „	72 „	— 1,005	— 0,915	— 0,09	+ 2	0,061
4.	70 „	73 „	— 1,185	— 1,065	— 0,12	+ 3	0,071
5.	70 „	76 „	— 1,745	— 1,465	— 0,28	+ 6	0,141

Die in der letzten Reihe angeführten Zahlen sind in der Weise hergeleitet, daß das △, welches durch einfache Verdünnung der betreffenden Lösung mit dem entsprechenden Quantum Wasser berechnet war, von dem tatsächlich gefundenen △ abgezogen wurde.

Aus diesen Versuchen müssen wir folgern, daß die Magenwand des Kaninchens in der Tat für Wasser schwer durchgängig ist und

1) Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1893.

2) Therapeutische Monatshefte. 1893.

zwar in beiden Richtungen gleichmäßig. Eine Lösung, welche ebensoviel höher konzentriert ist als das destillierte Wasser geringer wie das Blut, nimmt annähernd so viel auf, wie das Wasser abgibt. Praktisch kommt freilich eine Wasseraufnahme ins Blut nicht in Frage, da normalerweise Wasser zu schnell den Magen verläßt und der Druck unterhalb des Blutes nicht weiter herabzusetzen ist, andererseits bei längerem Verweilen des Wassers im Magen (z. B. bei Ektasien) allmählich die Druckdifferenz immer kleiner wird. Umgekehrt wird bei Steigerung der Konzentration der eingeführten Lösung die Wasseraufnahme eine immer intensivere.

Beim Hunde sind die Verhältnisse die gleichen. Ich habe mich mit wenigen Versuchen begnügt, da die Mengen nicht mit absoluter Sicherheit zu bestimmen sind und man deshalb nicht sicher ist, ob auch nichts mehr im Magen zurückgeblieben ist. Die Versuchsanordnung war die gleiche in diesem Falle wie bei den Kaninchenversuchen. Das eine kann ich jedoch mit aller Sicherheit behaupten, daß destilliertes Wasser vom Hundemagen in geringer Menge aufgenommen wird. Von 182 ccm warmen destillierten Wassers wurden in einer Stunde 14 ccm resorbiert. Diese letztere Zahl ist eher zu klein als zu groß, indem der Magen nach Tötung des Tieres sofort herausgeschnitten wurde. Ich überzeugte mich, daß die Abbindungen sämtlich gut schlossen und öffnete den Magen in einer Schale, sodaß kein Tropfen verloren gehen konnte.

Zwei Versuche vorher an demselben Tiere ergaben (die Zahlen für die Mengen sind aus oben angeführten Gründen weniger zuverlässig):

Eingeführt	180	ccm	destilliertes Wasser	
Ausgeführt	160	"	$\triangle = -0{,}07$	
Eingeführt	170	"	Traubenzuckerlösung	$\triangle = -1{,}0125$
Ausgeführt	170	"	"	$\triangle = -0{,}94$.

Es ist demnach nicht zu bezweifeln, daß auch bei Hunden eine Diffusion des Wassers durch die Magenwand ins Blut stattfindet, wenn sie auch nur gering ist. Konnte von Mering eine Wasserresorption nicht nachweisen, so lag das an der Versuchsanordnung, wobei das Wasser zu schnell den Magen wieder verließ. Diese Versuchsanordnung entspricht offenbar mehr den natürlichen Verhältnissen und ist deshalb vom praktischen Standpunkt die richtigere. Für die Frage der Wasserdurchlässigkeit in physikalisch-chemischer Beziehung bedürfen wir jedoch einer längeren Versuchsdauer, wie sie eben nur durch Abbindung des Pylorus zu ermöglichen ist.

So kommen wir also auch beim Hunde zu dem gleichen Resultat, daß Wasser nach beiden Richtungen hin für die Magenwand schwer durchgängig ist. Bei einem Innendruck von — 1,0 △ hat eine beträchtliche Wasseraufnahme nicht stattgefunden, obgleich dieselbe schon weit über dem osmotischen Blutdruck liegt.

Beim Menschen dürfte das Verhalten der Magenwand zum Wasser dasselbe sein, wenigstens spricht kein Grund dagegen; ein direkter Nachweis ist natürlich nicht möglich.

Was nun die Salzdiffusion betrifft, so sind die Verhältnisse hier ganz analog. Dieselbe ist bei geringerer Konzentration nach beiden Richtungen gering, erst bei hohen wächst sie sehr schnell (vergl. S. 82). Aus isotonischen und hypotonischen Lösungen wird nur äußerst wenig Salz bezw. Zucker in die Blutbahn aufgenommen. Dies gilt in gleicher Weise von Tieren wie Menschen.

Mit meinen Befunden und Schlußfolgerungen sind die Untersuchungsergebnisse anderer Autoren über die Resorption des Magens sehr wohl zu vereinen. So wird noch von Mering von 50 proz. Traubenzuckerlösung 20 Proz. Zucker aufgenommen, von 20 proz. Lösung extra 17 Proz., von einer 10 proz. nur 2,5 Proz. (von 40 g 1 g). Bei letzterem Versuche wurde eine Nachspülung, wie es scheint, nicht vorgenommen, sodaß der Wert vielleicht noch zu hoch ist. Von dieser Lösung, die annähernd einen Gefrierpunkt von — 1,0 △ hat, wurde also so gut wie nichts aufgenommen.

Fand von Mering bei alkoholischen Lösungen eine stärkere Resorption, so ist das eben der Alkoholwirkung zuzuschreiben, die ja auch bei Membranen die Diffusionsgeschwindigkeit erhöht. Brandl [1]) stellte bereits fest, daß 5 Proz. Traubenzuckerlösungen nur so unbedeutend resorbiert werden, daß es nicht sicher festzustellen ist. Alkoholische Lösungen sollen nach ihm bis 5 mal so schnell resorbiert werden. Ferner fand er, daß Jodkalilösungen bis zu 1 Proz. nicht resorbiert werden, 3 Proz. und höhere in geringer Menge. Auch das spricht für die Annahme, daß stärkere Konzentrationen im stande sind, eine Diffusion durch die Magenwand zu bewirken, wo schwächere keine, oder nur eine geringe hervorrufen.

Wenn wir nun zum Schluß noch den Austausch von Salzen und Wasser der Magenwand mit dem anderer Körperwandungen vergleichen, wie etwa der Bauchhöhle [2]), so muß der wesentliche

1) Zeitschr. f. Biologie. 1892.

2) Der anscheinend näher liegende Vergleich mit dem Darm dürfte deshalb weniger geeignet sein, als hier sicher Momente in Betracht kommen, die mit der osmotischen Diffusion nichts zu tun haben.



Unterschied in bezug auf die Einstellung sehr verständlich erscheinen. Nach Roth[1]) werden hypotonische Lösungen von — 1,81, — 1,80 und — 1,76 in 10 Minuten auf — 1,43, — 1,40 und — 1,29 △ herabgesetzt, der Wasserzuwachs betrug 10—17 Proz.

Hypotonische Lösungen von — 0,27, — 0,25 und — 0,22 werden in 10 Minuten auf — 0,37, — 0,37 und — 0,27 erhöht. Die Wasserabnahme betrug 38, 36 und 17 ccm bei 150 ccm ursprünglicher Lösung. Der Gegensatz mit den oben angeführten Zahlen läßt die Trägheit der Magenwand in bezug auf die Einstellung besonders deutlich hervortreten. Daß der Magen auf alle Reize, die ihn treffen können, so wenig reagiert, muß bei der Mannigfaltigkeit und Stärke derselben äußerst zweckmäßig erscheinen, während er allerdings dadurch zur Resorption fast gänzlich untauglich wird.

1) Archiv f. Anatomie und Physiologie. 1899. S. 424.

VI.

Aus dem physiologischen Laboratorium der zoologischen Station in Neapel.

Pharmakologische Untersuchungen an Sipunculus nudus.

Von

R. Magnus, Heidelberg.

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

Die Untersuchungen, über die im folgenden berichtet werden soll, haben zur Aufgabe, an einem möglichst einfachen Objekt festzustellen, wie verschiedene Gifte auf glatte Muskelfasern, ihre Nerven und die dazugehörigen Zentren wirken. Im allgemeinen ist die Kenntnis dieses Gebietes bisher eine recht spärliche. Das beruht zum großen Teil darauf, daß die betreffenden Gebilde und Organe des Wirbeltierkörpers, die bisher zu derartigen Untersuchungen benutzt worden sind, einen verhältnismäßig komplizierten Bau besitzen. Zum Teil wird die Untersuchung noch dadurch erschwert, daß bei ihnen die Zentren zwischen die muskulösen Strukturen verstreut angeordnet sind, wie dies z. B. am Darm, an welchem bisher am meisten experimentiert wurde, der Fall ist. Daher ist es bis jetzt kaum möglich gewesen, an derartigen Organen mit Sicherheit festzustellen, ob ein zu untersuchendes Gift auf Muskel, Nerv oder oder Zentrum wirkt. Dazu kommt als zweites, daß wir gerade bei den glattmuskeligen Organen über ihre Physiologie noch sehr wenig aufgeklärt sind. Man kann daher, wenn an ihnen Bewegungserscheinungen auftreten oder fortbleiben, nur in wenigen Fällen mit Sicherheit auf Erregung oder Lähmung eines bestimmten Gewebselementes durch ein Gift schließen. Noch spärlicher sind die Versuche, der genannten Frage an Wirbellosen näher zu treten. Hier sind die Strukturverhältnisse oft einfach, aber die Physiologie der betreffenden Tiere ist so gut wie unbekannt.

Die nachfolgenden Untersuchungen sind an dem in Neapel häufig vorkommenden marinen Wurm Sipunculus nudus angestellt.

Das Objekt ist für diesen Zweck in ganz besonderem Maße geeignet, weil

1. die Strukturverhältnisse, die Anordnung von Muskeln, Nerven und Zentralnervensystem ganz besonders einfache und übersichtliche sind und weil

2. die Physiologie des Wurmes in neuester Zeit durch v. Uexküll[1]) in eingehender Weise aufgeklärt ist. Herr v. Uexküll hatte die Liebenswürdigkeit, mir schon vor der Veröffentlichung Einsicht in seine Arbeit zu gewähren und mir in vielen Punkten bereitwillig Aufklärung zu geben, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Betreff aller genaueren anatomischen Details sei hier auf das Lehrbuch von Vogt und Yung verwiesen, für alle physiologischen Daten auf die Arbeiten v. Uexkülls. Hier soll nur ein kurzer Überblick über diejenigen anatomischen und physiologischen Tatsachen gegeben werden, welche zum Verständnis des folgenden notwendig sind.

Der Wurm besteht aus einem Hautmuskelschlauch. Dieser umschließt die mit Blut angefüllte Leibeshöhle, in welcher der Darm liegt. Schneidet man das Tier auf, so fließt das Blut aus, der Darm läßt sich leicht entfernen, und man hat dann das Präparat vor sich, an dem die meisten der nachfolgenden Experimente ausgeführt wurden. Der Hautmuskelschlauch besteht an der Außenseite aus dem Integument, welches die sensiblen Rezeptionsorgane trägt, an der Innenseite aus der Muskulatur. Diese Muskulatur, von welcher Fig. 1 (S. 88) eine photographisch-stereoskopische Aufnahme bei schwacher Vergrößerung wiedergibt, Fig. 2 (S. 90) eine ebensolche bei stärkerer Vergrößerung, besteht aus einem ganz regelmäßigen Gitterwerk sich rechtwinklig kreuzender Muskelzüge. Zu äußerst liegen streng parallel angeordnet Ringmuskeln a (Fig. 1 und 2), von denen jeder einige Millimeter breit ist und durch Zwischenräume von seinen Nachbarn getrennt wird. An der Innenseite liegen diesen Ringmuskeln Längsmuskelzüge (b) auf, welche von vorn nach hinten das ganze Tier durchziehen, etwa dieselbe Breite oder etwas geringere wie die Ringmuskeln haben und durch ebensolche Zwischenräume getrennt werden. Daraus resultiert ein Gitter von größter Regel-

---

1) v. Uexküll, Studien über den Tonus I. Der biologische Bauplan von Sipunculus nudus. Zeitschr. f. Biol. 44. 269. 1903.

Vergl. auch: v. Uexküll, Zur Muskel- und Nervenphysiologie des Sipunculus nudus. Zeitschr. f. Biol. 33. 1. 1896.

mäßigkeit (Fig. 1, a b), welches die Leibeswand des Tieres ganz gleichmäßig auskleidet (die außerdem noch vorhandenen, schwach ausgebildeten Schrägmuskeln können hier völlig vernachlässigt werden, da man sie nur bei sehr großen Exemplaren zu Gesicht bekommt, und sie die Bewegung des Hautgitters nur unwesentlich beeinflussen). Diese Anordnung der Muskulatur ermöglicht es, an jedem Punkt des Hautmuskelschlauches ohne weiteres mit bloßem Auge, und ohne die Anwendung komplizierter registrierender Apparate zu sehen, in welchem Zustande der Kontraktion oder des Tonus sich die Muskeln dort befinden. Jede Kontraktion der Ringmuskeln nähert die aufsitzenden Längsmuskelstreifen einander; jede Kontraktion der Längsmuskeln die unterliegenden Ringmuskelbündel, sodaß eine lokale Verzerrung des Gitters ohne weiteres die Bewegung der dort liegenden Muskeln verrät. Gesamtkontraktionen des Hautmuskelschlauches sind natürlich ohne weiteres sichtbar. Dazu kommt noch, daß die in der Norm glasig und durchscheinend aussehenden Muskeln an den Stellen, wo sie sich kontrahieren, weißlich und opak werden, sodaß auch hierdurch sich die Kontraktion sofort dem beobachtenden Auge verrät. Wir haben hier

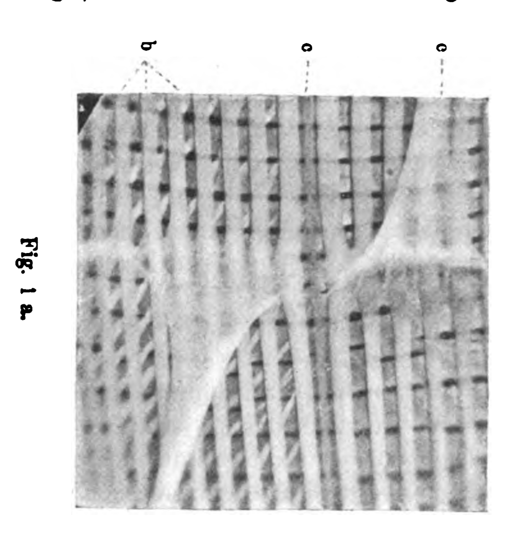


Fig. 1 a.

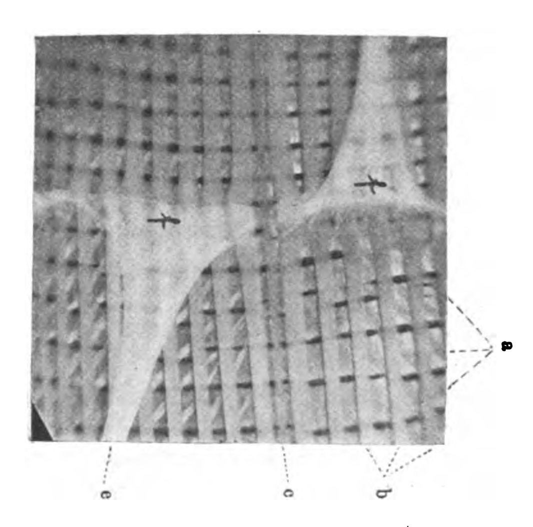


Fig. 1 b.

also ein Objekt, das es erlaubt, mit den einfachsten experimentellen Hilfsmitteln zu arbeiten. Der aufgeschnittene Hautmuskelschlauch wird ohne weiteres mit Stecknadeln auf einer Präparierschale befestigt und bleibt so, auch ohne daß man ihn fortwährend mit Seewasser befeuchtet, viele Stunden erregbar. Im Seewasser bleibt er es für mehrere Tage. An dem so aufgespannten Objekt läßt sich dann durch den bloßen Augenschein der eintretende Bewegungsvorgang mit Sicherheit erkennen. Eine sehr wichtige Eigenschaft der Muskulatur, und zwar der Muskelfasern selbst, ist ihre große mechanische Erregbarkeit, besonders gegenüber dem Reiz durch plötzliche Dehnung, wie dies auch Straub[1]) am Regenwurm gezeigt hat. Es bietet dieses Verhalten eine gute Handhabe, um zu prüfen, ob die Muskeln noch erregbar sind, auch wenn die Nervenerregbarkeit schon erloschen ist. Auf jede ruckweise Dehnung erfolgt prompt Kontraktion der betreffenden Muskelbündel.

Der ganze Wurm wird von vorne nach hinten von dem Bauchstrang durchzogen, welcher das Zentralnervensystem dieser Tiere darstellt (Fig. 1 und 2 c). v. Uexküll konnte feststellen, daß sämtliche Zentren für den Hautmuskelschlauch in diesem Bauchstrang liegen, daß nach Entfernung des Bauchmarks die Muskulatur der Körperwand ihrer sämtlichen Zentren beraubt ist. Öffnet man das Tier von der an der Afterpapille kenntlichen Rückenseite und spannt den Hautmuskelschlauch auf, so ist der Bauchstrang als roter Faden genau in der Mittellinie des Präparates sichtbar (Fig. 1 und 2 c). Mit einem einzigen Griff kann man das gesamte Bauchmark mit der Pinzette entfernen und so die Muskulatur aller ihrer Zentren berauben.

v. Uexküll hat nun folgende, für uns wichtige Tatsachen festgestellt. Das Tier zerfällt von vorn nach hinten in so viel Segmente als es Muskelringe besitzt. Jedes Segment wird vom Bauchmark aus durch ein rechts und links abgehendes Nervenfädchen innerviert. (Diese sind auf Fig. 2 bei ihrem Austritt aus dem Bauchmark gut sichtbar und in der oberen Hälfte auch auf ihrem Wege über die Ringmuskeln als weiße Fäden (d) zu verfolgen). Das gilt auch für die Längsmuskulatur, sodaß ein segmentaler Nerv die zugehörigen Ring- und Längsmuskeln versorgt. Die Längsmuskeln bilden also im Gegensatz zu den Ringmuskeln keine physiologische Einheit. Sie zerfallen physiologisch in so viel Teilmuskeln, als sie Segmentalnerven beziehen. Eine Reizleitung im Längsmuskelbündel von einem Segment zum anderen läßt sich unter keinen Umständen beobachten. Reizt man also nach Entfernung des Bauchmarks an

1) Straub, Zur Muskelphysiol. des Regenwurms. Pflüger 79. 379. 1900.



irgend einer Stelle in der Mittellinie des Hautmuskelschlauchpräparates elektrisch, mechanisch oder chemisch, so kontrahiert sich nur das betreffende Segment, und zwar Ring- und Längsmuskulatur gleichzeitig, sodaß dieses Segment weißlich und opak aus der Umgebung herausspringt und die Maschen des Muskelgitters an dieser Stelle sich verkleinern oder verschwinden. Niemals beteiligt sich bei isolierter Reizung das folgende Segment an der Kontraktion. Dieser Versuch, an einem vergifteten Präparat angestellt, beweist, daß die Muskeln erregbar und die Nerven leitungsfähig geblieben sind. Sind die Nerven durch ein Gift gelähmt worden, so tritt statt der Kontraktion des ganzen Segmentes nur Kontraktion an der Reizstelle selbst auf. Sind die Muskeln gelähmt und die Nerven leitungsfähig geblieben, so bleibt, wenn die Vergiftung auf die Reizstelle beschränkt worden ist, die Muskulatur hier in Ruhe, während sich das übrige Segment kontrahiert. Man sieht schon hieraus, wie einfach sich die betreffenden Versuche gestalten. v. Uexküll hat nun ferner feststellen können, daß die Muskulatur eines Segments ihre nächsten Zentren, von denen ihr Tonus

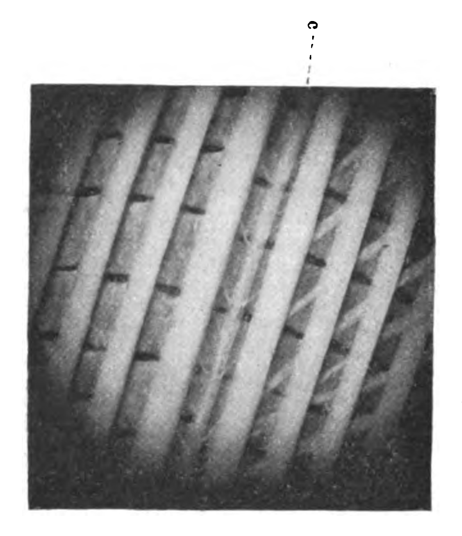


Fig. 2a.

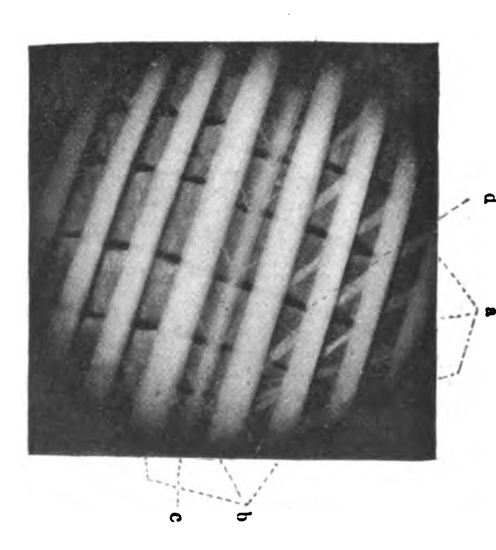


Fig. 2b.

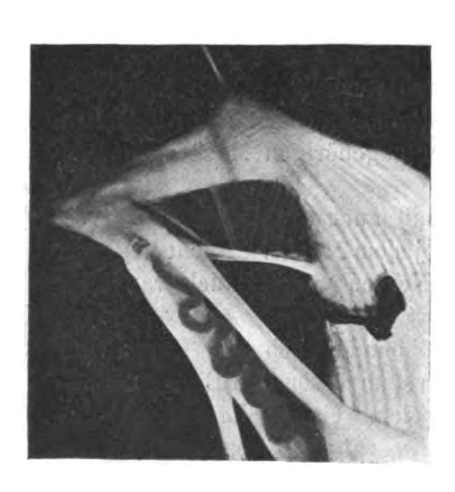
abhängt und welche er die Repräsentanten nennt, im Bauchstrang immer in dem betreffenden Segment selber hat. Auch die Repräsentanten sind also segmental angeordnet und der jeweilige Zustand des Tonus und der Kontraktion der Muskeln eines Segments entspricht dem Tonus, welcher in den zugehörigen Repräsentanten vorhanden ist. Aus derartigen Repräsentanten setzt sich nun der ganze Bauchstrang, soweit er zum Hautmuskelschlauch in Beziehung steht, zusammen. Der Tonus oder die Erregung durchläuft den Bauchstrang zwischen den einzelnen Repräsentanten nach Gesetzen, welche v. Uexküll im einzelnen festgestellt hat und die weiter unten nach Bedarf an den betreffenden Stellen genauer dargelegt werden sollen. Je nachdem man nun den Hautmuskelschlauch mit oder ohne Bauchstrang der Wirkung eines Giftes aussetzt, kann man sich ein Urteil darüber bilden, ob das Gift an den Zentren angreift oder nicht. Man kann die Gifte auch lokal auf den Bauchstrang applizieren und so auf ihre Wirkung auf die Repräsentanten und auf die Erregungsleitung im Zentralorgan sichere Schlüsse machen. Wenn man den Bauchstrang an irgendeiner Stelle lokal erregt, so kann diese Erregung in ihm weiterfließen und an irgendeiner anderen Stelle Kontraktion hervorrufen. Diese tritt mit Vorliebe am mittleren Teile des Wurmkörpers auf, der als Griff bezeichnet und von einem vorderen und hinteren Ballon unterschieden wird, an welch letzteren auf allgemeine Erregung weniger starke Kontraktion zu erfolgen pflegt. Will man also von einem Gifte wissen, ob es erregend auf die Zentren im Bauchstrang wirkt, so muß man dieses Abfließen der Erregung verhindern, und man tut dies am besten dadurch, daß man den Bauchstrang an mehreren Stellen mit der Schere einfach durchschneidet. Dann kann die Erregung aus einem solchen kleinen Bauchstrangteil nicht abfließen und muß sich durch Kontraktion der zugehörigen Muskelsegmente zu erkennen geben.

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch die sensiblen Nerven segmental angeordnet sind; der über jedem Muskelsegment liegende Hautbezirk sendet seine sensiblen Nerven zum Bauchstrangteile eben dieses Segments.

An dem Vorderende des Tieres befindet sich der Rüssel, an dem die Muskulatur und das Nervensystem besondere Eigentümlichkeiten darbieten. (Siehe Fig. 3, welche eine Seitenansicht des Rüssels von einem aufgeschnittenen Präparat, also von der Innenseite wiedergibt.) Die Bewegungen des Rüssels bestehen in einem Vorstoßen und Zurückstülpen, das außer durch die Muskulatur des

Rüssels selber durch vier Retraktoren besorgt wird, welche etwa die Form und Größe eines großen Froschsartorius haben. (Fig. 3, e, ihr Ansatz an der Körperwand ist auf Fig. 1, f zu sehen.) Der Bauchstrang verläuft am Rüssel nicht an der Körperwand, sondern frei durch die Leibeshöhle (Fig. 3, c). Die Segmentalnerven ziehen zu den betreffenden Segmenten vom Bauchstrang aus ebenfalls frei durch die Leibeshöhle und sind so lang, daß sie sich an dieser Stelle bequem einzeln reizen lassen (d); dann erfolgt Kontraktion eines Rüsselsegments.

Vorn am Rüssel mündet der Darm (h) mit der Mundöffnung. Hier setzen auch die Retraktoren des Rüssels an. An diese Stelle tritt nun der frei durch die Leibeshöhle verlaufende Bauchstrang (c) von der Bauchseite her heran, umfaßt den Darm mit zwei Kommissuren und vereinigt sich auf der Rückenseite wieder. Hier liegt das sogenannte Hirnganglion, ein paariger Nervenknoten (f), in welchem sich keine Repräsentanten befinden, der aber zur Tonuserzeugung in Beziehung steht und dessen Physiologie ebenfalls durch v. Uexküll aufgeklärt wurde. Von dem Vorderteile des Tieres läßt sich demnach eine Reihe instruktiver Präparate gewinnen: zunächst der Rüssel mit dem freien Bauchstrang und den freien, bis über 1 cm langen Segmentalnerven. Hier lassen sich Gifte sehr gut lokal auf den Bauchstrang oder die Segmentalnerven applizieren; ferner Retraktorenpräparate: zunächst ein einzelner Retraktor ohne alle Zentren, dann ein Retraktorpräparat, wie es v. Uexküll zu



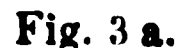


Fig. 3 a.

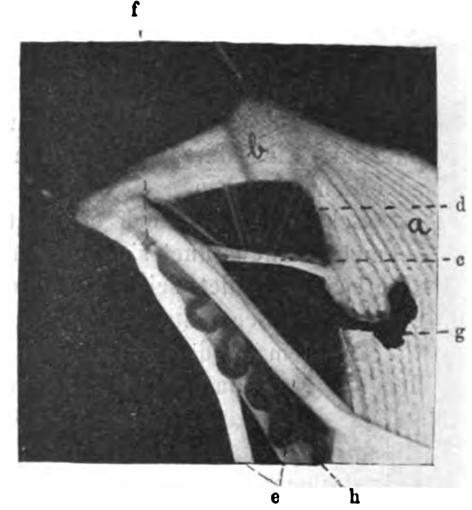


Fig. 3 b.

seinen Untersuchungen benutzt hat und welches das Gehirn, die Kommissuren und einen Teil des freien Bauchstranges enthält. Dann kann man den Retraktor vom Nerv aus erregen und zwar gelingt dies sowohl vom Bauchstrang aus, in welchem die Repräsentanten der Retraktoren liegen, durch elektrische, mechanische und chemische Reizung, als auch vom repräsentantenfreien Gehirn aus, welches besonders leicht mechanisch reizbar ist. Auf Reiz vom Nerv aus kontrahiert sich der Retraktor stets als ein ganzes. Dagegen hat v. Uexküll gezeigt, daß bei Reizung des Muskels selber sich immer nur das gereizte Muskelstück kontrahiert, während der übrige Muskel in Ruhe verharrt. Da der Retraktor aus kleinen, 2 mm langen, glatten Muskelfasern besteht, so müssen also hier die intramuskulären Nervenfasern für äußere Reizung unerregbar sein und eine Reizleitung von Muskelfaser zu Muskelfaser nicht stattfinden. Auch hier gelingt es leicht, Gifte lokal auf den Bauchstrang oder auf den Muskel selbst zu applizieren. Wir werden dem Retraktorenpräparat in der Folge noch oft begegnen.

Ein Sipunculus, der in der oben angegebenen Weise aufgeschnitten und auf der Präparierschale mit 5 Stecknadeln aufgespannt ist, führt nun noch in diesem Zustande regelmäßige und koordinierte Bohrbewegungen aus, wobei der Rüssel und die Retraktoren abwechselnd erschlaffen und sich verkürzen, während die Körpermuskulatur entsprechende Bewegungen mit Längs- und Ringmuskulatur ausführt. Wie dabei der Tonus im Zentralnervensystem sich bewegt bezw. kreist, ist im einzelnen durch v. Uexküll gezeigt worden. Uns interessiert nur, daß wir durch einzelne Gifte diese Bohrbewegungen steigern oder hemmen können (wobei aber zu bemerken ist, daß ein Tier, das einmal regelrecht bohrt, sich im allgemeinen nur schwer aus dem Takte bringen läßt), und daß wir bei lokaler Applikation einzelne Teile des Bauchstranges für diese normalen Erregungen undurchgängig machen können. Reizt man den Bauchstrang eines Tieres elektrisch, so erfolgt bei schwachem Reiz Verstärkung der Bohrbewegungen, bei starkem Reiz allgemeine Kontraktion des ganzen Tieres. Schwache Erregung kann man dem Bauchstrang auch durch sensible, am besten mechanische Reize zuführen; Kneifen mit der Pinzette am Hinterende löst am ruhenden Tier Kontraktion des Rüssels und der Retraktoren aus. Wird die Erregungsleitung im Bauchstrang an irgendeiner Stelle lokal durch ein Gift unterbrochen, so kann sich die Erregung natürlich nur bis zu dieser Strecke und den zugehörigen Segmenten hin fortpflanzen. Ebensolche Bohrbewegungen wie das

aufgespannte Präparat führt nun auch das intakte Tier unter normalen Bedingungen aus; auch diese lassen sich durch Gifte beeinflussen.

Außer den Bohrbewegungen hat das Tier noch zwei Bewegungsformen, welche von Wichtigkeit sind: 1. Das Umdrehen, die Reaktion jedes normalen Tieres, wenn es nicht richtig mit der Bauchseite auf der Unterlage liegt; es bringt sich dann durch zweimaliges seitliches Krümmen in die richtige Position. (Dieser Reflex kann nach Vergiftung fortbleiben). 2. Das Schwimmen, welches ebenfalls eine geordnete Bewegung des Gesamttieres ist, wobei sich abwechselnd die Längsmuskeln an der Bauch- und Rückenseite rhythmisch kontrahieren.

Dieser kurze Überblick zeigt schon, ein wie überaus einfaches, übersichtliches und doch vielseitiges Objekt zu pharmakologischen Untersuchungen der Sipunculus darstellt. Die Wirkung von Giften auf Muskel, Nerv und Zentrum läßt sich mit außerordentlicher Sicherheit unterscheiden. Beim Zentralnervensystem läßt sich die Wirkung auf die Repräsentanten von der auf die Leitungsfähigkeit von Segment zu Segment sondern. Nur ein Punkt läßt sich nicht durch den unmittelbaren Augenschein aufklären. Läßt man auf eine isolierte Stelle des bauchstrangfreien Hautmuskelschlauches ein erregendes Gift wirken und beobachtet isolierte lokale Kontraktion, so weiß man nicht, ob der Muskel selbst oder das Nervenende im Muskel gereizt ist. Hier wird uns durch das Objekt selbst eine Schranke gezogen.

In der Literatur finden wir nur wenige Angaben über die Wirkung von Giften bei Würmern. Wenn wir von früheren Angaben Krukenbergs absehen, stellten nur Guillebeau und Luchsinger[1]) am Blutegel schöne Untersuchungen u. a. mit Morphin, Strychnin und Curare an. Sie zerlegten dabei die Leibeshöhle des intakten Tieres durch 2 zirkuläre Ligaturen in 3 abgeschlossene Bassins, in deren eines sie das Gift einspritzten und nun ein vergiftetes und zwei unvergiftete Körperdrittel erhielten. Durch verschiedene Kombination von Reizungen kamen sie zu dem Resultat, daß die genannten Gifte zuerst Erregung, dann Lähmung der Zentren bewirken. Bei der Lähmung tritt zuerst Verlust der Spontaneität, dann des Gleichgewichtes, schließlich Aufhören der lokalen Reflexe auf. Beim Strychnin bleibt die Leitungsfähigkeit des Nervensystems lange erhalten. Daß Curare das Zentralorgan von Blutegel und Regen-

1) Guillebeau und Luchsinger, Fortgesetzte Studien zu einer allgemeinen Physiologie der irritablen Substanzen. Pflüger 28. 1. 1882.



wurm lähmt, wurde von Fürst[1]) bestätigt. Nach Straub[2]) handelt es sich hierbei aber wahrscheinlich um Kaliwirkung, da reines Böhmsches Curarin so gut wie wirkungslos ist. Die lähmende Wirkung des Strychnins wurde von Biedermann[3]) auch an Arenicola piscatorum beobachtet. Auch hier geht eine Steigerung der Reflexerregbarkeit voraus, während die koordinierten Spontanbewegungen relativ früh erlöschen. — Alkohol ist nach Fürst ein gutes zentrales Lähmungsmittel für Regenwurm und Blutegel, nach v. Mack[4]) auch für den Sipunculus. Auch Chloralhydrat ist hier angewendet worden (Lo Bianco, v. Uexküll), während Chloroform und Äther sich weniger bewährten (v. Mack). Die lähmende Wirkung des Kokain beim Sipunculus ist von Lo Bianco und v. Mack erprobt und von v. Uexküll bereits experimentell verwendet worden (s. u.).

Ich habe die Wirkung folgender Substanzen untersucht.

1. Kokain hydrochlor. 2. Atropin sulfur. 3. Nikotin. 4. Muscarin (Grübler). 5. Physostigmin salicyl. 6. Pilocarpin hydrochlor. 7. Strophanthin (Merck). 8. Suprarenin (v. Fürth).

Über die gewonnenen Resultate uud die dabei angewandten Versuchsmethoden soll nun im folgenden berichtet werden.

Kokain.

Das Kokain ist ein ausgesprochen lähmendes Gift für Sipunculus. Spritzt man einem kleinen Exemplar $^1/_4$—$^1/_2$ ccm einer 2proz. Lösung von Kokain in Seewasser (der physiologischen Kochsalzlösung dieser Tiere) in die Leibeshöhle, so zeigt sich als erstes Symptom nach einigen Minuten, daß das Tier beim Anfassen nicht mehr wie ein normales sich maximal kontrahiert und dabei die charakteristische Zigarrenform annimmt, sondern mehr oder weniger schlaff bleibt. Legt man es dann mit dem Rücken oder einer Körperseite auf eine Unterlage, so bleibt der sonst immer eintretende Reflex, das Umdrehen, aus, das Tier reagiert nicht mehr auf den Reiz, den der Boden auf jeden andern Teil des Körpers als den Bauch ausübt. Während ein normaler Sipunculus immer erst dann zu bohren beginnt, wenn er richtig auf dem Bauch liegt, sieht man ein vergiftetes Tier auch in Rücken- oder Seitenlage richtige Bohrbewegungen ausführen. Dann aber hören auch diese auf, und der Wurm

1) Fürst, Zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflüger 46. 367. 1890.
2) Straub, Zur Muskelphysiologie des Regenwurms. Pflüger 79. 379. 1900.
3) Biedermann, Zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflüger 46. 398. 1890
4) v. Mack, Das Zentralnervensystem von Sipunculus nudus. Wien. Hölder, 1901.

liegt ruhig da. Nun kann man ihn am Schwanzende in die Höhe heben, worauf er vor der Vergiftung mit Allgemeinkontraktion antwortete, und sieht, daß das Tier schlaff bleibt, daß das Blut nach unten sinkt und die Leibeshöhle nur noch zur Hälfte oder einem Drittel füllt, daß durch das Gewicht des Blutes der Rüssel nach außen gestülpt wird, kurz das ganze Tier sich im Zustande vollständiger Schlaffheit befindet. Bei diesen Dosen ist aber die Muskulatur noch erregbar. Gibt man dem am Schwanzende gehaltenen Tier einen plötzlichen Ruck nach unten, so daß das Blut in der Leibeshöhle den Muskelschlauch plötzlich wie ein fallendes Gewicht dehnt, so kontrahiert sich auf diesen mechanischen Reiz die Muskulatur noch deutlich, und die Blutsäule steigt bis zum Schwanz in die Höhe.

Von dieser Vergiftung kann sich das Tier vollständig erholen. Nach einigen Stunden kehrt die Erregbarkeit allmählich zurück und am folgenden Tage verhält sich der Wurm wieder wie ein normaler.

Es ist nun die Aufgabe, diesen Zustand der Lähmung zu analysieren und diejenigen Orte und Strukturen zu ermitteln, an denen das Gift angreift. Wir werden im Folgenden erfahren, daß das Kokain beim Sipunkulus sehr vielfältige Angriffspunkte hat, daß aber einige von ihnen leicht von der Wirkung befallen werden, andere viel widerstandsfähiger sind.

Zunächst ist schon durch v. Uexküll festgestellt worden, daß Kokain auf das Zentralnervensystem, auf den Bauchstrang wirkt: „Ein kleiner Kokainkrystall auf den Bauchstrang eines aufgeschnittenen Tieres gelegt, ruft in einem Bezirk, der dem Verbreitungsgebiet der nächsten Muskelnerven entspricht, Tonusfall hervor. Ein dünnes Band der Körpermuskulatur, das senkrecht zum Bauchstrang steht, erschlafft deutlich gegenüber der übrigen Muskulatur. Es wird keine dauernde Schädigung gesetzt, auch die Reizleitung nicht unterbrochen. Anfangs kontrahieren sich die erschlafften Muskeln noch mit bei der allgemeinen Körperbewegung, dann bleiben sie dauernd erschlafft, und schließlich geht die ganze Wirkung wieder zurück."

Diese Angabe konnte ich durchaus bestätigen; sie gibt uns den Schlüssel für das Verständnis der Erschlaffung des ganzen Tieres. Dem Bauchstrang lokal appliziert, bewirkt Kokain[1]) Erschlaffung

1) Hier wie in anderen Versuchen kann man ruhig die Gifte in Substanz auf den Bauchstrang bringen, ohne eine ebenmäßige „Salzwirkung" befürchten zu müssen. Erstens ist die physiologische Kochsalzlösung dieser Tiere schon an sich eine hoch konzentrierte Salzlösung, und dann ist das Zentralorgan mit einer derben Bindegewebsschichte umgeben, durch welche die Gifte erst langsam eindringen müssen.

der Muskulatur im zugehörigen Segmente. Da, wie wir oben gesehen haben, die nächsten Zentren (Repräsentanten) jedes Muskelsegmentes im Bauchstrang eben dieses Segmentes liegen, so haben wir in der segmentalen Erschlaffung den Ausdruck der Lähmung dieser Repräsentanten zu sehen.

Die Beteiligung der andern Elemente des Bauchstrangs an der Muskelerschlaffung bei dieser Form des Versuches läßt sich ausschließen. Die Leitungsfähigkeit in der Längsrichtung des Markes ist erhalten, jeder Reiz am Schwanzende bewirkt prompt Bewegungen des Rüssels. Auch die Lähmung sensibler Zentralstationen (nach Uexküll in naher Beziehung zur Tonuserzeugung stehend) kann man für die Segmentalerschlaffung in diesem Spezialfall nicht verantwortlich machen, denn da die Erregung längs des Bauchmarks ungehindert fließen kann, so würden die tonischen Erregungen der sensiblen Nerven der Nachbarsegmente ohne weiteres den Ausfall decken, so daß es zu keiner segmentalen Erschlaffung kommen könnte. Endlich läßt sich auch zeigen, daß nicht etwa die motorischen Nerven unmittelbar bei ihrem Austritt aus dem Mark durch das Kokain leitungsunfähig geworden sind und dadurch die ganze Wirkung vorgetäuscht wird. Injiziert man nämlich einem Wurm eine Dose Kokain in die Leibeshöhle, die ihn völlig schlaff macht, so daß elektrische Reizung des Bauchmarks auf die Muskeln nicht mehr wirkt, so kann man ein Stadium finden, wo die Segmentalnerven noch voll erregbar sind. Wir können also die geschilderte Muskelerschlaffung mit Sicherheit auf eine Vergiftung der „Repräsentanten“ beziehen.

Sehr viel längere Zeit muß man warten, bis nach der Lähmung der Repräsentanten auch die Leitungsfähigkeit des Zentralorganes leidet. Läßt man den Kokainkristall auf dem Bauchstrang z. B. 20 Minuten und länger liegen, so wird schließlich der stärkste, am Schwanzende applizierte elektrische Reiz unwirksam auf die Rüsselbewegung. Das Bauchmark verhält sich, als ob es an der betreffenden Stelle durchschnitten wäre. Auch diese Leitungsunterbrechung kann zurückgehen.

Neben diesen geschilderten Wirkungen hat das Kokain aber auch einen sehr ausgesprochenen lähmenden Einfluß auf die sensiblen Elemente des Tieres. Legt man einen kleinen Kokainkristall an irgend einer Stelle des aufgespannten Präparates auf den Bauchstrang, so bleibt, wie eben erwähnt, die Leitungsfähigkeit im Zentralorgan lange erhalten. Sensible Reizung der Haut an irgend einem Punkte bewirkt allgemeine Bewegung des ganzen Tieres vor und hinter der vergifteten Stelle. Dagegen ist sensible Reizung an der Haut desjenigen Segmentes, in welchem das Kokain auf dem Bauchstrang liegt, jetzt unwirksam, und zwar nicht nur für das Segment selbst, sondern auch für das ganze übrige Tier.

Es müssen also hier lokal im Zentralorgan die sensiblen Zentralstationen gelähmt sein. Nun liegen diese letzteren im ganzen Bauchmark verstreut, sodaß man sie nicht isoliert vergiften kann. Dagegen gibt es nach v. Uexküll eine Stelle, wo motorische Zentren (Repräsentanten) fehlen und nur solche sensiblen „Zentren" vorhanden sind; das ist das Hirnganglion. An diesem läßt sich nun in der Tat die jetzt besprochene Wirkung des Kokains isoliert darstellen. Wenn man ein Retraktorenpräparat herstellt, an welchem der Muskel sowohl mit dem (freien) Bauchstrang als auch mit dem Hirnganglion in Verbindung bleibt (vergl. zur Orientierung Fig. 3) und dieses in eine 2proz. Kokain-Seewasserlösung legt, so ist nach einiger Zeit das erste, was man beobachten kann, eine Lähmung des Gehirnganglions. Während vor der Vergiftung ein kurzer Schlag mit einem kleinen Pinsel oder dem Knopf einer Stecknadel auf das Hirn eine prompte Kontraktion der Retraktoren auslöste, ist das jetzt völlig unwirksam geworden. Dabei ist aber in diesem Stadium der Muskel selbst gegen mechanischen oder elektrischen Reiz völlig erregbar geblieben und auch vom Bauchstrang aus bewirkt elektrischer Reiz Retraktoren-Kontraktion. Es handelt sich also um isolierte Lähmung des sensiblen Hirnganglions. Diese sensiblen Zentren sind nun aber nach v. Uexküll zugleich die Stätten der Tonuserzeugung und wir lernen demnach hier einen zweiten Grund für die Erschlaffung des ganzen Tieres bei Kokainvergiftung kennen. Es werden nicht nur die Repräsentanten, die motorischen Zentralstationen der Muskulatur gelähmt, sondern es wird auch die Tonuserzeugung im Zentralorgan aufgehoben.

Außer der zentralen sensiblen Lähmung ist nun aber auch eine solche der peripheren sensiblen Rezeptionsorgane bezw. der sensiblen Hautnerven nachzuweisen. Ich will gleich den entscheidenden Versuch schildern: Man spannt einen aufgeschnittenen Sipunculus auf der Präparierschale auf und durchschneide das Bauchmark an 4—5 Stellen mit der Schere. Dann erhält man eine Reihe von Abteilungen des Hautmuskelschlauches, von denen jede mit einem unabhängigen Stück Zentralnervensystem versehen ist. Reizt man ein solches Bauchmarkstück elektrisch, so kontrahiert sich die zugehörige Muskulatur. Reizt man die Haut mit einer feinen Nadel an irgend einer Stelle mechanisch, so erfolgt doppelseitige Kontraktion des betreffenden Abschnittes. Nun werden Fließpapierstücke, die mit 2proz. Kokainlösung getränkt sind, unter die einzelnen Abschnitte untergeschoben in der Art, daß sie nur die Haut berühren und daß nur je eine Hälfte (rechts oder links) dem Fließblatt

aufliegt (Fig. 4). Wartet man dann einige Zeit, so bekommt man ein Stadium, wo sich folgendes feststellen läßt: Elektrischer Bauchstrangreiz macht doppelseitige Kontraktion, es sind also Repräsentanten, motorische Nerven und Muskeln intakt. Reizung der Haut mit einer Nadel auf der unvergifteten Seite (links der Figur) macht reflektorisch doppelseitige Kontraktion, es müssen also auch die sensiblen Zentralstationen des Bauchmarks unversehrt sein. Dagegen ist mechanischer Hautreiz auf der vergifteten Seite völlig wirkungslos. Daraus folgt, daß das Kokain die Enden oder Endorgane der sensiblen Nerven in der Haut gelähmt hat. (Die Reizung darf nicht so stark ausgeführt werden, daß die Muskeln durch die derbe Haut hindurch direkt mechanisch erregt werden.) Diese sensible Lähmung spielt nun bei der Allgemeinvergiftung der Tiere eine große Rolle. Ihr ist es zuzuschreiben, daß im Anfangsstadium, in

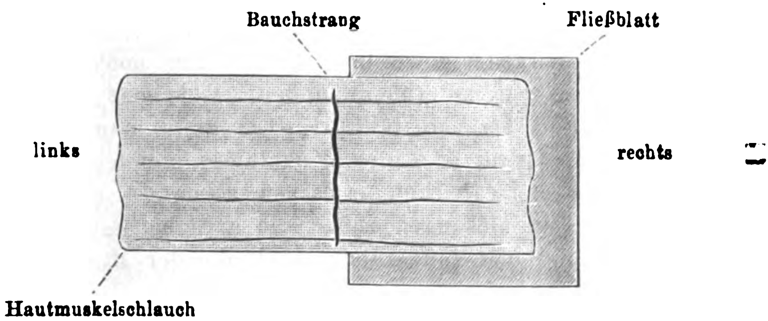


Fig. 4.

welchem die Motilität und Bohrfähigkeit eines Sipunculus noch ganz intakt ist, er sich nicht mehr umdreht, wenn man ihn auf den Rücken legt. Die sensiblen Reize, die am intakten Tiere durch die falsche Lage ausgelöst werden und zur typischen Bewegungsreaktion führen, werden nicht mehr rezipiert.

Wenn man einen Sipunculus nicht mit Kokainlösung injiziert, sondern ihn in ein Gefäß mit 2proz. Kokain-Seewasser hineinsetzt, so tritt diese Wirkung auf die sensiblen Endorgane in den Vordergrund. Macht man von einem derartigen Tier, nachdem es völlig erschlafft ist, ein Präparat und spannt es auf, so vermag elektrische Reizung am Schwanzteile des Bauchmarks noch Rüsselbewegung hervorzurufen. Dagegen ist jeder — elektrische oder mechanische — Hautreiz völlig wirkungslos.

Die beiden geschilderten Vorgänge, Lähmung der Sensibilität und Lähmung der Repräsentanten beherrschen das Vergiftungsbild

beim Sipunculus. Aus ihnen läßt sich der anfangs geschilderte Symptomenkomplex ableiten.

Erst bei stärkerer oder länger dauernder Vergiftung gesellen sich noch andere Erscheinungen hinzu. Als eine solche haben wir oben die Aufhebung des Leitungsvermögens im Bauchmark kennen gelernt. Als weiteres kommt hinzu, daß auch die motorischen Segmentalnerven unerregbar werden. Auf Injektion einer größeren Menge 2proz. Kokainlösung in die Leibeshöhle ist nach etwa 1/4 Stunde elektrische Reizung der Segmentalnerven wirkungslos und nur noch streng lokale Muskelerregbarkeit vorhanden. Ebenso ist Reizung der vom freien Bauchstrang zum Rüssel verlaufenden Nervenfäden ohne Effekt, während die Rüsselmuskeln selbst noch reagieren[1]).

Das letzte Stadium der Vergiftung ist das, in welchem auch die Muskelerregbarkeit erlischt. Hierzu sind bei Injektion in die Leibeshöhle sehr große Dosen einer 2proz. Lösung erforderlich. Dann findet man nach ca. 20 Minuten, daß der Dehnungsreiz auf die Muskeln unwirksam geworden ist, und nur noch durch sehr starke faradische Ströme (übereinander geschobene Rollen) sich lokale Kontraktion erzielen läßt. Ebenso kann man, wenn man ein Retraktorenpräparat in 2 proz. Kokainlösung einlegt, schließlich die lokale Muskelerregbarkeit erlöschen sehen. — Es wird also durch 2 proz. Kokainlösungen zuerst die Erregbarkeit der motorischen Nerven, und erst ganz zuletzt auch die der Muskulatur aufgehoben.

Im Anschluß hieran muß aber ein scheinbar ganz paradoxes Verhalten erwähnt werden, das uns auch beim Atropin wieder begegnen wird, und das mich beim Experimentieren lange genarrt hat und die widersprechendsten Resultate hervorzubringen schien. Legt man nämlich auf ein Stück des Hautmuskelschlauches einen kleinen Kristall Kokain, so erschlafft die betreffende Stelle alsbald lokal. Reizt man nun an diesem Punkte elektrisch, so bleibt die Muskulatur hier in Ruhe, dagegen erfolgt im ganzen übrigen Segmente Kontraktion. (Fig. 5.) Das heißt also mit andern Worten, daß hier die Muskulatur gelähmt ist, während die Nerven noch erregbar geblieben sind. Letztere werden erst einige Zeit später unerregbar. Dasselbe ergibt sich auch, wenn man statt des Kristalls eine konzentrierte Kokainlösung aufpinselt. Wir haben also das überraschende Resultat, daß ver-

1) Ähnliche Beobachtungen hat auch v. Uexküll, wie er mir nachträglich mitteilte, am Retraktor gemacht.



dünnte Lösungen zuerst die Nerven, und erst später die Muskulatur lähmen, während konzentrierte Lösungen zuerst die Muskeln und dann die Nerven affizieren.

Die Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung ergibt sich, wenn man die zeitlichen Verhältnisse und die anatomische Struktur berücksichtigt. Bei der Anwendung verdünnter Lösungen dringen diese allmählich in Muskel und Nerv ein, lähmen zuerst, aber immer auch erst nach 10—15 Minuten, den Nerv und schließlich nach längerer Zeit auch den Muskel, der sehr wenig empfindlich gegen diese Konzentration ist. Anders bei den konzentrierten Lösungen. Gegen diese ist auch der Muskel sehr empfindlich. Nun sind die Muskeln nur mit dünnem Bindegewebe umgeben, die Nerven dagegen in derbere Bindegewebszüge eingebettet. Es wird also die konzentrierte Lösung den Muskel fast augenblicklich lähmen, während sie in den Nerven erst allmählich eindringen muß, um dort ihre Wirkung entfalten zu können[1]). In beiden Fällen tritt also eine Nervenlähmung nach einer Reihe von Minuten ein, bei Anwendung verdünnter Lösungen folgt die Muskellähmung nach, weil der Muskel gegen diese Konzentration unempfindlich ist, bei konzentrierten Lösungen wird der Muskel früher betroffen, weil seine Hülle für das Gift durchgängiger ist, als die des Nerven. Ich habe diese Erscheinungen gleich hier ausführlicher besprochen, weil sie sich bei Kokain beobachten lassen. Noch sehr viel ausgesprochener sind sie aber beim Atropin, welches daher zu ihrem Studium geeigneter ist, als Kokain.

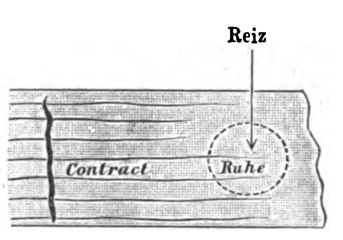


Fig. 5.

Das sind im wesentlichen die Vorgänge, die sich nach Vergiftung mit Kokain am Sipunculus feststellen lassen: eine allgemeine schlaffe Lähmung, hervorgerufen 1. durch Wirkung auf die Repräsentanten im Bauchmark und 2. durch Lähmung der sensiblen peripheren und zentralen Apparate (damit auch der Tonuserzeugung im Zentralorgan). Dazu kommt dann bei stärkerer oder länger dauernder Vergiftung Aufhebung der Leitung im Bauchmark, Lähmung der motorischen Nerven und schließlich als letztes Lähmung auch der Muskulatur.

1) Es kann sich natürlich auch um spezifische Durchlässigkeit von Neurilemm und Sarkolemm handeln.

Ich habe absichtlich die Schilderung eines so komplizierten Vergiftungsbildes beim Sipunculus an die erste Stelle gesetzt, weil sich daraus am besten ersehen läßt, wie ausgezeichnet sich das Tier zur Analyse auch von sehr verwickelten Erscheinungen eignet.

Nur an wenigen glattmuskeligen Organen höherstehender Tiere würde man die Trennung von Giftwirkungen auf Muskel, Nerv und Zentrum so scharf versuchen, bei keinem andern die Vergiftung motorischer und sensibler Zentren und der Leitungsfähigkeit im Zentralorgan voneinander sondern können. Aus dem Gesamtbild einer allgemeinen Lähmung lassen sich die Einzelkomponenten scharf herausschälen.

Atropin.

Spritzt man einem Sipunculus mittlerer Größe $1/2-1$ ccm einer 2 proz. Lösung von schwefelsaurem Atropin ein, so nimmt das Tier zunächst seine Bohrbewegungen, vielleicht in etwas verstärktem Maße, wieder auf. Nach einigen Minuten aber läßt diese Tätigkeit nach, und das Tier geht allmählich in einen Zustand der Lähmung über, in welchem es sich nicht mehr aus seiner abnormen Lage umdreht, nicht mehr bohrt oder schwimmt, und schließlich im Zustand völliger Erschlaffung liegt. Diese Erschlaffung betrifft entweder das ganze Tier oder zunächst nur die vordere Hälfte, während die hintere noch kontrahiert bleibt.

Diese Reihenfolge der Erscheinungen wird nicht immer eingehalten. Es kann vorkommen, daß ein Wurm, der beträchtlich erschlafft ist, noch Bohrbewegungen ausführt. An derartigen Tieren kann man zunächst ohne irgendwelche Eingriffe feststellen, daß auf einer gewissen Höhe der Vergiftung die Leitungsfähigkeit im Zentralorgan eingeschränkt sein muß. Reizt man durch Drücken mit der Hand am Schwanz, so kann man beobachten, daß in vielen Fällen eine Kontraktion nur in der hinteren Hälfte des Tieres, etwa bis zum Griff eintritt, während das Vorderende erschlafft bleibt. Die Erregung vermag dann, wie später genauer gezeigt werden wird, die ganze Länge des Bauchstrangs nicht mehr zu passieren. Drückt man aber jetzt die hintere Hälfte rhythmisch, so werden durch Vermittlung der Leibeshöhlenflüssigkeit die Muskelfasern vorne durch die Dehnung gereizt und so sekundär zur Kontraktion gebracht. Bei dieser Art der Vergiftung bleiben also die Muskeln erregbar.

Wenn wir jetzt zur Analyse der geschilderten Atropinvergiftung übergehen, so beginnen wir auch hier am zweckmäßigsten mit der Wirkung des Giftes auf den Bauchstrang. Zunächst zeigt es sich,

daß dem Eintritt einer Lähmung des Wurmes durch Atropin eine Erregung vorhergeht. Diese Erregung beruht beim Sipunculus **nicht** auf einer Reizung der Muskulatur durch das Gift, sondern auf einer Erregung des Zentralorganes. Um diesen Vorgang deutlich zu machen, darf man, wie bereits oben in der Einleitung erwähnt wurde, nicht das intakte Hautmuskelpräparat benutzen. Bringt man an diesem auf den Bauchstrang an einer Stelle etwas Atropin, so sieht man gewöhnlich nichts von Erregungserscheinungen, weil diese nach beiden Richtungen durch den Bauchstrang abfließen und sich so der Wahrnehmung entziehen können. Man muß vielmehr die Erregung zwingen, in dem vergifteten Stück Bauchstrang zu bleiben und erreicht dies am besten dadurch, daß man am aufgespannten Hautmuskelschlauch das Bauchmark mit der Schere an 5 oder 6 Stellen durchschneidet; dann bekommt man Stücke von 1 bis 2 cm Höhe, von denen jedes mit seinem eigenen Stück Bauchmark versehen ist. Wird nun auf das Zentralorgan eines solchen Abschnittes ein kleiner Kristall Atropin gelegt, so sieht man an diesem Teilstück alsbald sehr deutliche Bewegungen eintreten, es setzt zunächst an der Seite, welche gegen den Griff hingerichtet ist, Kontraktion ein, welche bis zu dem Segment, auf welchem der Atropinkristall liegt, fortschreitet; dann erfolgt Gesamtkontraktion des betreffenden Abschnittes. Inwieweit auf diesen Zustand der Erregung nachher eine Erschlaffung der Muskulatur folgt, soll weiter unten erörtert werden. Hier kommt es nur darauf an, zu zeigen, daß die erste Wirkung des Atropins auf das Bauchmark sich als Erregung äußert.

Von einer lähmenden Wirkung des Giftes auf die Repräsentanten, die segmental angeordneten nächsten Muskelzentren, wie wir es beim Kokain auf das deutlichste feststellen konnten, läßt sich nichts nachweisen. Bringt man an dem aufgespannten Präparat des Hautmuskelschlauches einen Atropinkristall auf den Bauchstrang, so tritt nicht wie beim Kokain eine segmentale Muskelerschlaffung auf, sondern es läßt sich in der Mehrzahl der Fälle am zugehörigen Muskelsegment überhaupt nichts beobachten. (In seltenen Fällen läßt sich Kontraktion, in anderen vorübergehende Erschlaffung des Muskelsegments beobachten. Beides werden wir aus weiter unten zu erörternden Gründen auf die anfängliche Erregung durch Atropin zu beziehen haben.) Im Gegensatz zum Kokain affiziert also das Atropin die Repräsentanten nicht. Dagegen wirkt es, ebenfalls im Gegensatz zu Kokain, auf die Leitung der Erregung im Zentralorgan lähmend ein. Diese Lähmung der Leitungsfähigkeit ist zu-

nächst nur für schwache Erregung nachweisbar; erst allmählich wird das Bauchmark auch für stärkere Reize leitungsunfähig.

Zum Nachweis des gestörten Leitungsvermögens für ganz schwache Erregungen eignet sich am besten ein Präparat, das v. Uexküll angegeben hat. Man schneidet einen Sipunculus auf, trennt den Vorderteil des Körpers mit den Retraktoren ab, entfernt von den oberen 2—4 mm des übrig bleibenden Präparats ein kleines Stückchen Bauchstrang und läßt es mehrere Stunden oder über Nacht in fließendem Seewasser liegen. Hängt man dann dieses „Fließpräparat" mit Hilfe zweier Stecknadeln auf und dehnt es ganz wenig durch leichte Gewichte, so läßt sich an demselben leicht der folgende Versuch anstellen: Auf irgendwelchen leichten Hautreiz nahe dem oberen Rand des Präparats erfolgt die reflektorische Kontraktion nicht in dem gereizten Segment, sondern die Erregung läuft am Bauchstrang herab und führt zu einer Kontraktion erst am Griff oder, wenn man den Bauchstrang vorher durchschnitten hat, unmittelbar über der Durchschneidungsstelle. Von hier aus geht nun die Kontraktion rückläufig, von Segment zu Segment fortschreitend, gegen die Reizstelle zu. An dieser selbst aber ist keine Kontraktion, sondern eine Erschlaffung der Muskulatur eingetreten [1]).

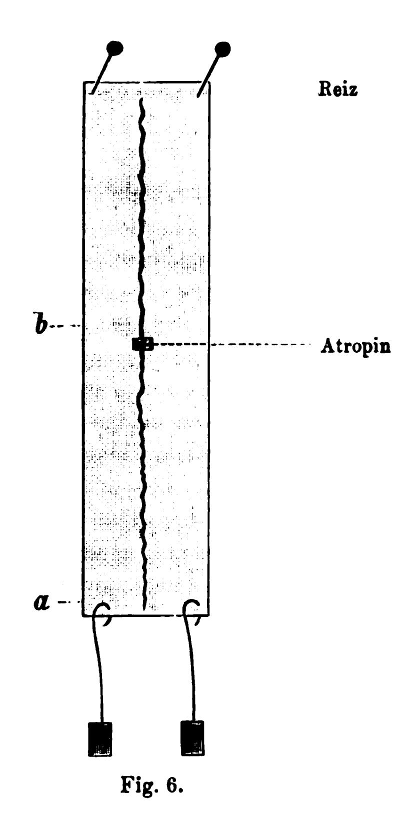


Fig. 6.

Wenn man an einem derartigen Präparat (Fig. 6) an einer beliebigen Stelle des Bauchstranges einen kleinen Atropinkristall auflegt und einige Zeit wartet, darauf das „Fließ" in der geschilderten Weise aufhängt, so zeigt sich, daß, wenn man jetzt am oberen Rand die Haut mit einer Nadel reizt, die Erregung nicht bis zum

1) Mit dieser Muskelerschlaffung haben wir es öfter zu tun, wenn am Hautmuskelpräparat nach Auflegen von Atropin auf den Bauchstrang eine vorübergehende segmentale Erschlaffung auftritt, wie oben geschildert wurde.

Griff (a) hinunterläuft, sondern oberhalb der Vergiftungsstelle (bei b) Halt macht und dort die erste Reflexkontraktion auslöst. Es verhält sich also der Bauchstrang für diese Art der Erregung so, als ob er an jener Stelle durchschnitten wäre, dagegen vermag stärkere Erregung noch den Ort der Vergiftung zu passieren. Reizt man das Bauchmark an irgendeiner Stelle elektrisch, so erfolgt allgemeine Kontraktion diesseits und jenseits des Atropinkristalls.

Um das Bauchmark auch für stärkere Erregung undurchgängig zu machen, bedarf es länger dauernder Einwirkung des Atropins. Dann wird auch schließlich das Zentralnervensystem leitungsunfähig für Erregungen, welche durch stärkere elektrische Reize hervorgerufen sind. Es sei hier daran erinnert, daß, wie wir bereits am Anfang dieses Abschnittes sahen, auch bei der allgemeinen Vergiftung eines Wurmes mit Atropin sich die verminderte Reizleitung im Bauchmark nachweisen läßt: auf mechanische Reize am Schwanze kontrahiert sich nicht mehr das ganze Tier, sondern oft nur die hintere Hälfte.

Wir haben also in der Wirkung des Atropins auf den Bauchstrang das genaue Gegenbild zu der des Kokains. Kokain lähmt die Repräsentanten und läßt die Reizleitung lange intakt, Atropin ist ohne Wirkung auf die Repräsentanten und unterdrückt nach und nach die Reizleitung. In einem Punkte aber läßt sich eine ähnliche Wirkungsweise beider Substanzen wahrscheinlich machen. Es ergab sich eine Reihe von Verhältnissen, welche darauf deuten, daß Atropin auch auf die Tonuserzeugung im Zentralorgan lähmend einwirkt. Vergiftet man einen Sipunculus durch Einspritzung in die Leibeshöhle mit Atropin, so ist, wie oben erwähnt, der erste Effekt der, daß das Tier erschlafft. In diesem Zustand der Erschlaffung vermag es aber unter Umständen noch spontane Bohrbewegungen auszuführen. Macht man von einem derartigen Wurm im ersten Stadium der Erschlaffung ein Hautmuskelpräparat, so zeigt sich, daß nicht nur die Muskulatur und die Segmentalnerven, sondern auch das Bauchmark seine Erregbarkeit bewahrt hat. Auch Hautreiz am Schwanz löst noch Rüsselbewegungen aus, sodaß also auch die Leitungsfähigkeit des Zentralorganes in diesem frühen Stadium noch nicht wesentlich gelitten haben kann. Ja die Erregbarkeit des ganzen Tieres allen Reizen gegenüber scheint in diesem erschlafften Zustand eine erhöhte zu sein. Wir finden also, daß die nervösen und muskulösen Apparate noch nicht gelähmt sind und trotzdem eine allgemeine Erschlaffung eingetreten ist. Wir haben es mit allgemeinem Tonusverlust zu tun. Ein solcher kann bedingt sein entweder dadurch, daß weniger Tonus produziert oder

daß mehr Tonus verbraucht wird. Welche von diesen beiden Eventualitäten in unserem Falle durch das Gift bewirkt worden ist, dürfte schwer zu entscheiden sein. Daß die Tonuserzeugung gelitten hat, dafür läßt sich außer der Tatsache, daß die Orte des Tonusverbrauches, die Repräsentanten, durch Atropin nicht affiziert werden, vielleicht folgende Tatsache anführen. An einem Hautmuskelpräparat, dessen Bauchstrang an 5 oder 6 Stellen durchschnitten ist, wird, wie oben gezeigt ist, durch Auflegen eines Atropinkristalls auf einen Bauchstrangabschnitt Erregung und Kontraktion der zugehörigen Muskelsegmente ausgelöst. Auf dieses Stadium der Erregung folgt nun ein solches der Erschlaffung. Diese tritt aber fast ausnahmslos nur dann ein, wenn die betreffende Muskelpartie künstlich gedehnt wird. Macht man zwei Präparate, welche beide Atropin auf einen Abschnitt des Bauchstranges bekommen haben, wartet bis die ersten Erregungserscheinungen vorüber sind, und dehnt das eine, während man das andere in Ruhe läßt, so bleibt das gedehnte Stück dauernd erschlafft, das ungedehnte dauernd kontrahiert [1]). Da, wie wir gesehen haben, Atropin auf die Repräsentanten nicht wirkt und der Bauchstrang in diesem Stadium zunächst noch gut erregbar und leitungsfähig ist, so kann diese dauernde Erschlaffung wohl nur dadurch bedingt sein, daß die Tonuserzeugung im Zentralnervensystem durch das Gift aufgehoben worden ist. Es wird also hierdurch wahrscheinlich, daß die anfängliche Erschlaffung durch Atropin auf der Aufhebung der Tonusproduktion im Zentralnervensystem beruht. Leider war mein diesjähriger Aufenthalt in Neapel nicht lang genug, um dieser interessanten Frage noch weiter nachzugehen. Es ist jedenfalls noch eine eingehendere Analyse dieser Erscheinungen notwendig.

Daß ein Sipunculus im ersten Stadium der Erschlaffung außerordentlich stark erregbar ist, stimmt gut überein mit der Erfahrung v. Uexkülls, daß mit Sinken des Tonus die Erregbarkeit im allgemeinen zunimmt.

Von der Wirkung des Atropin auf das Zentralnervensystem gehen wir nun zu der Beeinflussung der motorischen Nerven und der Muskeln über. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß das Zentralnervensystem empfindlicher als die letztgenannten Gebilde gegen das Gift ist. Ein Sipunculus, der durch Atropin zur Erschlaffung gebracht, und dessen Bauchmark schon verminderte Leitungsfähigkeit

1) Man muß nach v. Uexküll jeden erregt gewesenen Muskel vom Sipunculus dehnen, damit er wieder lang wird. Die Dauerverkürzung ist daher kein Beweis, daß Tonus im Zentralorgan produziert wird.

zeigt, hat meist noch völlig gut erregbare Segmentalnerven und Muskeln.

Die Wirkung auf Nerven und Muskeln läßt sich mit wenigen Worten abtun. Es gilt hier genau das, was beim Kokain ausführlich geschildert wurde. Es lassen sich hier ganz entsprechende Experimente anstellen, mit dem Resultat, daß 2proz. Atropinlösung die Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des motorischen Nerven herabsetzt, und die des Muskels intakt läßt; daß dagegen konzentrierte Lösungen Muskel und Nerv lähmen. Auch hier zeigt sich die beim Kokain beschriebene Form, daß konzentrierte Lösungen schneller in den Muskel als in den Nerv eindringen, und deshalb den Muskel beträchtliche Zeit vor dem Nerven lähmen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß das Atropin beim Sipunculus das Zentralnervensystem zuerst erregt, und sodann höchst wahrscheinlich die Tonuserzeugung in ihm herabsetzt oder aufhebt. Die Leitungsfähigkeit im Zentralorgan wird zuerst für schwache, dann auch für starke Erregungen aufgehoben; die Repräsentanten dagegen bleiben unbeeinflußt. Die motorischen Nerven werden schon durch schwächere Atropinlösung allmählich gelähmt, während die Muskeln erst durch konzentrierte Lösungen unerregbar gemacht werden.

Muscarin.

Im Gegensatz zu den bis jetzt geschilderten Substanzen, welche kompliziertere Vergiftungsbilder beim Sipunculus hervorriefen, lernen wir jetzt im Muscarin einen Körper von außerordentlich einfacher Wirkung kennen. Beim Muscarin läßt sich ein Einfluß auf die zentralen Apparate und die motorischen Nerven nicht erkennen, der einzige Angriffspunkt liegt im Muskel selbst.

Benützt wurde Muscarin-Grübler und ein synthetisches, aus Lezithin hergestelltes Muscarin, welches ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. Straub verdanke, beide in Lösungen, welche 3 mg im Kubikzentimeter enthielten. Injiziert man einem Sipunculus ½ ccm der Muscarinlösung in die Leibeshöhle, so kontrahiert sich das Tier sofort maximal so stark, daß in vielen Fällen die Körperwand in der Nähe des Vorderendes platzt, das Blut ausgespritzt wird, und ein Teil der Eingeweide (Segmentalorgane, Darm, Retraktoren), hernienartig aus der Öffnung vorgestülpt wird. In einem Falle konnte ich beobachten, wie das Blut aus einer derartigen, durch Platzen entstandenen Öffnung in einem Strahl emporschoß, der eine Fontäne von über 1 m Höhe bildete: mit solcher Kraft kontrahieren sich die Muskeln unter der Einwirkung des Giftes.

An dieser Stelle mag eine Beobachtung eingeschaltet werden, welche ich über eine normale Funktion der Segmentalorgane machte. Die Segmentalorgane (Fig. 3g) bilden jederseits eine hohle Tasche, aus welcher eine Öffnung in die Leibeshöhle, die andere durch die Körperwand nach außen mündet. Durch diese Öffnungen gelangen normalerweise die in der Leibeshöhle freischwimmenden Geschlechtsprodukte nach außen, ohne daß merkwürdigerweise zugleich Blut entleert wird. Man kann aber auch andererseits beobachten, daß aus den Segmentalorganen Blut entleert wird, und zwar tritt das ein, wenn sich die Körperwand stark kontrahiert. Dann entweicht Blut aus der Leibeshöhle durch die Segmentalorgane nach außen, und es wird auf diese Weise verhindert, daß der Druck im Innern der Leibeshöhle gar zu hoch ansteigen kann. So habe ich verschiedentlich beobachtet, wenn ich ein Tier in die Hand nahm und etwas stärker reizte, daß dann an der Stelle, wo die Öffnung der Segmentalorgane liegt, eine starke Wolke roten Blutes in das Aquariumswasser ausgespritzt wurde. Dieses tat der Lebensfähigkeit der Tiere keinen Abbruch; sie konnten noch längere Zeit als Bewohner des Aquariums in gewohntem Zustand beobachtet werden. Unter Umständen tritt auch nach Injektion von Muscarin nur diese Art der normalen Blutentleerung ein. Meist reißt aber, wie erwähnt, die Körperwand, und zwar geschieht dies immer da, wo die Segmentalorgane nach außen münden.

Wir wenden uns nun zur Analyse dieser außerordentlich kräftigen erregenden Wirkung des Muscarins. Hier läßt sich zunächst feststellen, daß das Gift ohne Wirkung auf den Bauchstrang ist. Bringt man an einem Retraktorenpräparat ein kleines Stückchen Fließpapier, welches mit der Muscarinlösung getränkt ist, auf den freien Bauchstrang, so kontrahieren sich die Retraktoren nicht. Legt man auf den Bauchstrang eines aufgeschnittenen Hautmuskelpräparates ein derartiges Fließblättchen, so bleibt das zugehörige Muskelsegment in Ruhe und auch die Bewegungen des übrigen Tieres verändern sich nicht. Durchschneidet man bei einem derartigen Hautmuskelpräparat, um das Abfließen einer etwa im Bauchstrang gesetzten Erregung zu verhindern, diesen an 5—6 Stellen mit der Schere, und bringt das Gift auf einen solchen Abschnitt des Zentralorganes, so zeigt sich ebenfalls keine Bewegung der zugehörigen Muskulatur. Auch die Leitung im Bauchstrang wird in keiner Weise affiziert, mit Muscarin behandelte Stellen des Zentralorganes bleiben für jede Art der Erregung durchgängig. Daß das Zentralnervensystem am Zustandekommen der Muscarinerregung

nicht beteiligt ist, ergibt sich ferner aus folgenden Versuchen. Man kann nach v. Uexkülls Angabe einem Wurm, ohne ihn zu eröffnen, das ganze Zentralnervensystem herausziehen, indem man mit einer feinen gekrümmten Nadel durch die Körperwand eingeht, den Bauchstrang mit dem Haken faßt und nun nach außen als langen roten Faden herauszieht. Die Einstichöffnung schließt sich sofort durch Muskelkontraktion, sodaß nicht mehr wie ein paar Tropfen Blut nach außen entweichen. Ein derartig operiertes Tier ist nach einigen Minuten völlig erschlafft und tonuslos; nur die Muskulatur antwortet noch auf den Dehnungsreiz. Ganz anders verläuft der Versuch, wenn man den Wurm vorher durch Muscarin zur Kontraktion gebracht hat. Dann vermag auch die Totalentfernung des Bauchstranges an diesem Zustand nichts mehr zu ändern. Das Tier verharrt unverändert in seiner Kontraktion. Noch schlagender ist der Versuch, wenn man einen normalen Wurm durch Entfernung des Bauchmarks für immer seines Tonus beraubt hat. Spritzt man einem solchen Tier Muscarin ein, so erfolgt auch hier maximalste Kontraktion. Es bleibt also nur noch zu untersuchen, ob diese durch Wirkung auf die motorischen Nerven oder auf die Muskeln selbst hervorgerufen wird.

Muscarin ist nun ohne jede Wirkung auf die motorischen Nerven. Am Retraktorenpräparat, am Rüssel mit seinen freiverlaufenden Segmentalnerven, am aufgespannten Hautmuskelpräparat, das seines Bauchmarks beraubt ist, läßt sich in gleicher Weise zeigen, dass Auflegen eines mit Muscarin getränkten Stückchens Fließpapier keine Kontraktion der von dem betreffenden Nerven versorgten Muskeln hervorruft.

Dagegen läßt sich auf das schärfste die kontrahierende Wirkung des Muscarins auf den Muskel selbst nachweisen. Am Retraktorenpräparat kann man durch das Gift scharf umschriebene lokale Kontraktionen der mit Muscarin in Berührung gekommenen Muskelstellen sehen. Die opaken, kontrahierten Partieen heben sich weißlich von den übrigen unvergifteten Stellen ein- und desselben Retraktors ab. Ebenso kontrahiert sich am aufgespannten Hautmuskelpräparat jede Stelle streng lokal, welche mit dem Gift in Berührung gebracht wird.

Damit ist bewiesen, daß das Muscarin beim Sipunculus eine Kontraktion nur durch Erregung des Muskels erzeugt. Unter Muskel ist hier das motorische Nervenende mit verstanden. Wir besitzen, wie bereits in der Einleitung ausgeführt wurde, kein Mittel, die Erregung des Nervenendes von der der Muskelfaser selbst zu sondern.

Physostigmin.

Wenn man einem Sipunculus 1 ccm einer 1 proz. Lösung salicylsauren Physostigmins in die Leibeshöhle einspritzt, so bildet sich nach einiger Zeit entweder ein Zustand vollständiger starrer Kontraktion aus, oder das Tier setzt zunächst seine Bohrbewegungen fort, kontrahiert sich aber auf jeden, auch den geringsten Reiz hin maximal. Wir haben es also mit einer erhöhten Erregbarkeit oder dauernden Erregung zu tun. Dieser Zustand hält mehrere Tage an. Danach können sich die Tiere vollständig erholen.

Die Analyse dieser Erscheinungen ergibt nun folgendes:

Zunächst hat das Physostigmin eine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Legt man ein mit 1 proz. Physostigminlösung getränktes Fließblättchen auf den Bauchstrang eines aufgespannten Hautmuskelpräparats, so sieht man nach einiger Zeit (die Wirkungen des Physostigmin treten erst nach Verlauf von einigen Minuten ein) eine Steigerung der Gesamtbewegungen des Präparates eintreten. Die Tiere winden sich förmlich. Dasselbe läßt sich noch eklatanter beobachten an einem Hautmuskelpräparat, dessen Bauchstrang an verschiedenen Stellen durchschnitten ist. Auflegen eines Physostigminkrtstalls oder eines mit 1 proz. Physostigminlösung getränkten Fließblättchens auf einzelne Abschnitte des Zentralorgans ruft in den zugehörigen Muskelpartieen lebhafte Kontraktion hervor, welche lange Zeit andauert. — Die Leitung im Zentralorgan wird durch Physostigmin in keinem Falle unterbrochen oder geschwächt.

Auf die motorischen Segmentalnerven ist das Gift ohne Wirkung. Sowohl am Retraktorenpräparat, als auch an dem des Zentralorgans beraubten Hautmuskelschlauche läßt sich eine Erregung der motorischen Nerven nicht nachweisen. Auch die Erregbarkeit gegen mechanische und elektrische Reize ist unverändert.

Dagegen entfaltet das Physostigmin kräftige und äußerst charakteristische Wirkungen auf die Muskulatur selbst. Wenn man einem Sipunculus, der sich nach Physostigmin in Kontraktion befindet, sein Bauchmark mit einer gekrümmten Nadel, wie oben geschildert, aus der Leibeshöhle herauszieht, so erschlafft er nicht, sondern bleibt in deutlichem Grade kontrahiert; reizt man ihm mechanisch, so kann er sich so stark zusammenziehen, daß das Blut am Vorderende ausgespritzt wird. Es ist also an diesem Tier ohne Zentralnervensystem die erregende und erregbarkeitssteigernde Wirkung des Physostigmin noch deutlich nachzuweisen. Dasselbe tritt ein, wenn man die Physostigmininjektion erst nach der Entfernung des Bauchmarks macht.

Am aufgespannten Hautmuskelpräparat kann man nun die Wirkung des Giftes auf die Muskulatur näher studieren. Legt man ein Fließblättchen mit 1 proz. Physostigminlösung auf eine Stelle des Muskelgitters, so tritt eine Veränderung zunächst nicht ein. Nach etwa 10 Minuten aber wird eine Steigerung der Erregbarkeit, besonders gegen mechanischen Reiz, deutlich; während vorher vorsichtiges Auflegen des Fließblättchens ohne Wirkung war, ruft es jetzt lebhafte, aber nur lokale Kontraktion am Vergiftungsort hervor. Nach etwa 20 Minuten sieht man an der betreffenden Stelle die Muskeln in starke Kontraktion übergehen. Im Anschluß daran oder schon vorher kann man dann eine für die Physostigminwirkung ganz charakteristische Erscheinung beobachten. Die Muskeln zeigen nämlich scheinbar spontane, ganz langsame, fast wurmförmige Kontraktionen und zwar verlaufen diese Kontraktionen in jedem Streifen der Muskulatur für sich, besonders den Längsstreifen, und halten sich streng lokal an die vergifteten Partieen. Sie sind unabhängig vom Zentralnervensystem, treten ebenso an Präparaten ein, welche des Bauchmarks beraubt sind. Die Dauer einer solchen Kontraktion wurde in einzelnen Fällen zu 20 – 30 Sekunden gemessen. Auch am nicht aufgeschnittenen Wurm lassen sich diese merkwürdigen Bewegungserscheinungen beobachten. Zu diesem Zwecke ist es am besten, einen Sipunculus zunächst durch Atropin zur vollständigen Erschlaffung zu bringen. Spritzt man ihm dann 1 ccm Physostigminlösung ein, so treten nach einiger Zeit ringförmige Kontraktionen auf, welche lebhaft kommen und gehen, etwa ½ Minute dauern und zeitweise das Tier ganz rosenkranzförmig gestalten können, ähnlich wie das auch am Säugetierdarm durch Physostigmin bewirkt wird. — Auch diese Erscheinung ist beim Sipunculus unabhängig vom Zentralorgan, sie tritt auch bei Tieren ein, welche mit der gekrümmten Nadel ihres Bauchmarks beraubt sind. Bei diesen Tieren gibt es, wie in der Einleitung ausgeführt ist, eine nervöse Leitung von Segment zu Segment nicht. Trotzdem können die geschilderten Physostigminkontraktionen sich gleichsam peristaltisch über den Wurm fortpflanzen. Man könnte hierbei annehmen, daß infolge der Vergiftung jetzt eine Erregungsleitung von Muskelfaser zu Muskelfaser eingetreten wäre, wie das nach Austrocknung oder Zusammenquetschen der Muskeln bekanntlich der Fall ist. Doch ist dies eine unnötige Hypothese. Bei den mehrfach ringförmig eingeschnürten Tieren wird nämlich durch jede Ringkontraktion durch Vermittlung des flüssigen Inhalts ein Druck auf die benachbarten Muskelringe ausgeübt. Diese werden gedehnt und der Dehnungsreiz genügt, um

bei der erhöhten Muskelerregbarkeit die Kontraktion benachbarter Muskelringe zu bewirken. Ebenso wird auch schon durch die Kontraktion eines Muskelsegmentes ein direkter Zug auf das nächste ausgeübt, der dieses erregen kann. Es genügt also die Erregbarkeitssteigerung allein, um diese Form der Peristaltik zu erklären. Die geschilderte Erscheinung kann stundenlang andauern.

Die Erhöhung der Muskelerregbarkeit durch Physostigmin läßt sich auch durch quantitative Versuche erweisen. Hierzu ist die elektrische Reizung ungeeignet, weil schon die mechanische Berührung mit den Elektroden Kontraktion der sehr erregbaren Muskelpartieen auslöst. Man muß vielmehr zu abgestuften mechanischen Reizen greifen. Nach mehrfachen Versuchen erwies sich folgendes Verfahren als das geeignetste. Man nimmt einen Wollfaden von etwa 10 cm Länge, faßt ihn an einem Ende und berührt mit dem anderen die Muskulatur eines bauchmarkfreien Hautmuskelpräparates. Wird durch die Berührung eine lokale Kontraktion ausgelöst, so dreht man den Wollfaden auseinander, und entfernt so lange einzelne Teilfäden aus dem Gesamtfaden, bis die Berührung mit diesem gerade keine Kontraktion mehr hervorruft. Dann hat man den eben unwirksamen Reiz festgestellt. Vergiftet man nun eine Mukelstelle lokal mit Physostigmin, so sieht man, daß nun hier auf Reizung mit dem Wollfaden außerordentlich lebhafte Kontraktionen eintreten, während dasselbe Reizmittel an allen anderen Stellen des Muskelschlauches unwirksam ist.

Es ergibt sich also, daß das Physostigmin zweierlei Angriffspunkte hat. Zunächst wirkt es erregend auf das Zentralorgan, seine hauptsächlichste Wirkung aber entfaltet es auf die Muskulatur. Es steigert ihre Erregbarkeit in meßbarer Weise, bringt sie zur Kontraktion und läßt, unabhängig von zentralen Apparaten, spontane und rhythmische Bewegungen in ihnen entstehen. Ob diese Muskelwirkung an der Muskelfaser selbst oder am motorischen Nervenende angreift, läßt sich hier ebensowenig entscheiden, wie beim Muscarin.

Antagonistische Versuche.

In diesem Abschnitt soll über Versuche berichtet werden, welche sich mit der Wirksamkeit eines Giftes nach vorheriger Applikation eines anderen befassen, speziell mit der Frage, wie Muscarin und Physostigmin sich zur Atropinvergiftung verhalten. Da zeigt sich zunächst, daß man die maximalste Muscarinkontraktion eines Sipunculus durch 1—3 ccm 2proz. Atropinlösung vollständig zum Verschwinden bringen kann. Es kann sich hierbei nur um eine Wir-

kung auf den Muskel handeln. Denn wir sahen oben, daß Muscarin seinen Angriffspunkt im Muskel hat. Der Versuch gelingt demgemäß auch an Tieren, welche des Zentralnervensystems beraubt sind. Es zeigt sich ferner, daß bei einem Sipunculus, dessen Muscarinkontraktion durch Atropin völlig aufgehoben wurde, die Muskulatur für mechanische und elektrische Reize unerregbar geworden ist.

Andererseits kann man aber auch an Tieren, welche durch Atropin völlig zur Erschlaffung gebracht sind, noch durch Muscarin Kontraktionserscheinungen auslösen. Selbst nach der abnormen Dose von 4 ccm 2proz. Atropins, auf welche der Sipunculus völlig erschlafft, konnte durch 1/4 ccm unserer Muscarinlösung heftige Kontraktion hervorgerufen werden, welche zum Ausspritzen des Blutes an der Vorderseite führte. Vergleichende Versuche ergaben aber, daß ein derartig vorher durch Atropin gelähmtes Tier auf Muscarin nicht in dem Maße bretthart wird, wie ein normales. Immerhin aber ist die Wirksamkeit von Muscarin nach Atropin stets auf das allerdeutlichste nachzuweisen. Wir haben es hier also mit einem doppelseitigen Antagonismus zu tun, und werden nicht fehl gehen, den beiden Giften in diesem Falle denselben Angriffspunkt zuzuschreiben. Beide Gifte wirken eben auf die Muskelfaser oder das motorische Nervenende, was in den früheren Abschnitten ausführlich bewiesen worden ist.

Daß auch das Physostigmin an Tieren noch wirkt, welche durch Atropin schlaff gelähmt worden sind, wurde bereits im vorigen Kapitel erwähnt. Würmer, welche durch Atropin zur vollständigen Erschlaffung gebracht sind, zeigen nach Physostigmininjektion noch stundenlang die langsamen, scheinbar spontanen Ringkontraktionen, welche sich manchmal auch peristaltisch fortpflanzen können. Diese Erscheinungen lassen sich an bauchmarklosen Exemplaren vollständig deutlich hervorrufen. Auch hier handelt es sich um zwei Gifte, welche peripher an der Muskelfaser oder am Nervenende angreifen.

Es lassen sich also die charakteristischen Wirkungen von Muscarin, Atropin und Physostigmin an ein und demselben Tier nacheinander demonstrieren. Ein Wurm, der nach Bauchmarkexstirpation zentrenlos und erschlafft ist, wird durch Muscarin zur maximalsten Kontraktion, darnach durch Atropin zur vollständigen Erschlaffung gebracht, und an diesem Tier lassen sich dann durch Physostigmin rosenkranzförmige und langsam verlaufende Ringkontraktionen erzeugen.

Es handelt sich hier also um ähnliche Verhältnisse wie am Säugetierdarm, nur mit dem Unterschied, daß Muscarin nach Atropin noch wirksam ist, daß also hier ein doppelseitiger Antagonismus besteht.

Bei den bis jetzt geschilderten Giften haben wir die Methoden und Überlegungen kennen gelernt, nach denen auch bei den im nachfolgenden zu schildernden Substanzen vorgegangen ist. Ich kann mich deshalb bei diesen wesentlich kürzer fassen.

Nikotin.

Auf Injektion von 1 proz. Nikotinlösung in die Leibeshöhle zeigt der Sipunculus zwei Stadien der Vergiftung, welche allmählich ineinander übergehen. Zuerst ein Stadium der Erregung, in welchem das Tier lebhafte Bewegungen ausführt oder sich stark kontrahiert, den Rüssel vorstülpt und das Blut ausspritzt. Darauf einen Zustand der Erschlaffung, in welchem man das Tier am Schwanz aufheben kann, und das Blut dann nur noch einen Teil der Leibeshöhle ausfüllt.

Die Analyse ergibt, daß das Nikotin auf sämtliche erregbaren Gebilde des Sipunculus schließlich lähmend einwirkt. An den motorischen Nerven ist diese lähmende Wirkung von vornherein nachweisbar, am Zentralorgan und am Muskel läßt sich eine vorhergehende Erregung nachweisen.

Am aufgespannten Hautmuskelschlauch, dessen Bauchstrang an mehreren Stellen durchtrennt ist, bewirkt Auflegen eines Fließblättchens mit 1 Proz. Nikotin auf den Bauchstrang deutliche Bewegungserscheinungen der zugehörigen Muskulatur, konzentriertes Nikotin ruft sofort die heftigste Kontraktion hervor. Dieser Kontraktion folgt dann allmählich die Erschlaffung; dann ist auch die Erregbarkeit des Bauchmarkes erloschen.

Die Leitungsfähigkeit im Zentralorgan wird durch 1 proz. Nikotinlösung nicht affiziert, durch konzentrierte dagegen aufgehoben.

Ausgedehnte Versuche am Retraktorenpräparat und am Hautmuskelschlauch ergaben, daß dem Nikotin eine erregende Wirkung auf die motorischen Nerven nicht zukommt, sondern daß schon durch 1 proz. Lösung eine allmähliche Lähmung eintritt. Legt man ein Retraktorenpräparat in solche dünne Nikotinlösung, so ist es schon nach 10 Minuten vom Nerven aus völlig unerregbar, während die lokale Muskelerregbarkeit noch erhalten ist.

Die Wirkung auf den Muskel läßt sich ebenfalls sehr deutlich demonstrieren. Legt man einen Retraktor in dünne Nikotinlösung, so kontrahiert er sich alsbald sehr stark, wird weißlich und opak. Spritzt man einem Sipunculus, dem das Bauchmark mit der Nadel exstirpiert wurde, 1 ccm 1 proz. Nikotin in die Leibeshöhle, so kontrahiert er sich alsbald auf das deutlichste. Bringt man am

aufgespannten Hautmuskelschlauch an eine beliebige Stelle ein Fließblättchen mit Nikotinlösung, so erfolgt streng lokale Kontraktion. Dieser lokalen Erregung folgt dann nach einiger Zeit die Erschlaffung, und mit dem Eintreten dieser Erschlaffung nimmt auch die Muskelerregbarkeit bis zur völligen Lähmung ab.

Die Empfindlichkeit der verschiedenen reizbaren Gebilde des Sipunculus gegen das Gift scheint ungefähr die gleiche zu sein. Injiziert man einem Tier Nikotin, bis es anfängt schlaff zu werden und präpariert es dann, so findet man Bauchstrang, Nerv und Muskel gerade noch schwach elektrisch reizbar. Wir haben es also im Nikotin mit einem ganz allgemein wirksamen Gifte zu tun.

Pilokarpin.

Im Pilokarpin lernen wir eine Substanz kennen, welche im wesentlichen auf die Zentralorgane wirkt. Spritzt man einem Wurm $^1/_2$—1 ccm einer 2proz. Lösung von salzsaurem Pilokarpin in die Leibeshöhle, so kann man zwei Stadien der Vergiftung beobachten. Zuerst tritt ein Zustand der Erregung ein, in welchem das Tier äußerst lebhafte Bohr-, Schwimm- und Allgemeinbewegungen ausführt. Schon hieraus können wir auf einen zentralen Angriffspunkt des Giftes schließen. Substanzen, welche peripher erregend wirken, wie das Muscarin, führen stets zur tonischen Allgemeinkontraktion [1]). Dem Erregungszustand folgt ein Stadium des Tonusverlustes, in welchem das Tier nur seltene und langsame Bohrbewegungen ausführt, schlaff daliegt und sich am Schwanzende in die Höhe heben läßt, wobei das Blut das Tier nur bis zur Hälfte ausfüllt; aber auch in diesem Stadium ist die Reizbarkeit erhalten; es erfolgt auf sensiblen Reiz lebhafte Kontraktion und Steifwerden des Tieres.

Die Analyse dieser Erscheinungen zeigt als wesentlichen Angriffspunkt des Giftes das Zentralorgan. Am aufgespannten Hautmuskelschlauch, dessen Bauchstrang an mehreren Stellen durchschnitten ist (Teilpräparat), läßt sich durch Auflegen eines Pilokarpinkristalls lebhafte Bewegung der zugehörigen Muskulatur auslösen. Ebenso kann man am Retraktorenpräparat, wenn man einen Pilokarpinkristall auf den zugehörigen Teil des freien Bauchstranges legt, nach etwa 10 Minuten eine kräftige Kontraktion des ganzen Muskels eintreten sehen. Unter Umständen sieht man auch bei Applikation des Giftes auf den unverletzten Bauchstrang eines Hautmuskel-

1) Dagegen brauchen nicht alle Substanzen, welche Dauerkontraktion hervorrufen, peripher anzugreifen. Siehe besonders bei Strophanthin.



präparates lebhafte Allgemeinbewegungen des ganzen Muskelschlauches eintreten.

Auf diesen Zustand zentraler Erregung folgt dann die Tonusherabsetzung. Am Teilpräparat gehen die zum vergifteten Abschnitt des Nervensystems zugehörigen Muskelpartieen allmählich in Erschlaffung über.

Während dieser ganzen Zeit ist die Leitungsfähigkeit im Bauchmark unverändert erhalten geblieben. (Erst nach sehr viel längerer Zeit wird auch diese geschädigt.) Es fragt sich also: ist dieser zentral bedingte Zustand der Erschlaffung hervorgerufen durch Lähmung der Repräsentanten oder Verminderung der Tonusproduktion. Eine Lähmung der Repräsentanten läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen, denn bei einem Sipunculus, der nach Injektion von Pilokarpin erschlafft ist, erfolgt auf Hautreiz noch lebhafte Allgemeinkontraktion. Dazu müssen aber die Repräsentanten ungelähmt sein. Es wird deshalb wahrscheinlich, daß die Erschlaffung nach Pilokarpin durch verminderte Tonusproduktion hervorgerufen wird, und wir werden annehmen dürfen, daß umgekehrt die Pilokarpinerregung durch Vermehrung der Tonusproduktion bedingt wurde. Beide Annahmen bedürfen aber noch der zwingenden experimentellen Beweise.

Den geschilderten zentralen Wirkungen gegenüber treten die anderen, durch Pilokarpin bedingten Erscheinungen zurück; ebenso wie die Leitungsfähigkeit im Zentralorgan erst verhältnismäßig spät geschädigt wird, so werden auch die motorischen Segmentalnerven erst nach längerer Zeit betroffen. Doch gelingt es immerhin, ein Retraktorenpräparat durch Einlegen in 2proz. Pilokarpinlösung nach 15 Minuten vom Nerv aus unerregbar zu machen. Eine Reizwirkung des Giftes auf die motorischen Nerven läßt sich nie nachweisen.

Die Muskulatur wird durch Auflegen eines Pilokarpinkristalls zuerst zur Kontraktion, dann zur Erschlaffung gebracht.

Von der geschilderten Nerven- und Muskelwirkung läßt sich aber bei Injektion von 2proz. Lösung in die Leibeshöhle intakter Tiere nicht nachweisen. Muskel und Nerv bleiben dann vollkommen erregbar und nur die zentrale Wirkung wird deutlich. Erst stärkere Gaben affizieren Nerv und Muskel. Von der Pilokarpinvergiftung können sich die Tiere vollständig erholen.

Strophanthin.

Das wichtigste Ergebnis der Versuche mit diesem Gifte am Sipunculus ist, daß Strophanthin auf die motorischen Nerven und

auf die Muskeln ohne jede Wirkung ist, dagegen das Zentralorgan in äußerst heftige Erregung versetzt, welcher erst spät eine Lähmung folgt.

Spritzt man einem Tier 1 ccm 1proz. Lösung in die Leibeshöhle, so bildet sich nach 10—15 Minuten ein Zustand allgemeiner Kontraktion aus, in welchem das Tier unfähig ist, Bohrbewegungen auszuführen oder sich umzudrehen. Unter Umständen wird durch den gesteigerten Innendruck der Rüssel ausgestülpt, und es kann das Blut ausgespritzt werden. Diese Allgemeinkontraktion dauert mehrere Stunden, dann tritt allmählich eine Erschlaffung ein, bei welcher das Tier aber auf Hautreiz noch reagiert.

Es mag hier gleich an erster Stelle angeführt werden, daß selbst in diesem Zustand hochgradiger Vergiftung sich bei der Präparation Nerven und Muskeln völlig erregbar und ungelähmt finden. Es gelingt auch bei Anwendung von Strophanthin in Substanz nicht, irgendwelche erregende oder lähmende Wirkung auf die motorischen Nerven und auf die Muskelfaser am Hautmuskelschlauch oder Retraktorenpräparat nachzuweisen. Wir sind deshalb zu dem Schluß genötigt, den Angriffspunkt des Strophantins im Zentralorgan zu suchen, und das läßt sich in der Tat durch den Versuch erhärten.

Wenn man an einem Retraktorenpräparat auf den freien Bauchstrang, in welchem die Repräsentanten des Retraktors liegen, etwas Strophanthin bringt, so sieht man nach einigen Minuten eine Kontraktion des Retraktors eintreten. Wenn man an einem aufgespannten Hautmuskelschlauch etwas Strophanthin auf den Bauchstrang bringt, so treten nach einiger Zeit heftige Allgemeinbewegungen des ganzen Präparates ein, welche sich bis zu maximaler Gesamtkontraktion steigern können. Am Hautmuskelschlauch, dessen Bauchstrang an mehreren Stellen durchschnitten ist, wird bei Applikation des Giftes auf die einzelnen Bauchstrangteile Dauerkontraktion oder heftige Bewegung der zugehörigen Muskelpartien ausgelöst. Besonders schön läßt sich diese Erregung auch an dem schon oben erwähnten „Fließpräparat" v. Uexkülls (Fig. 6) nachweisen. Bringt man auf das obere Ende des Bauchstranges bei einem derartigen, über Nacht in fließendem Seewasser gehaltenem Präparat etwas Strophanthin, so sieht man dieselben Erscheinungen, wie sie nach v. Uexkülls Schilderungen auf Hautreiz eintreten, sich ebenfalls abspielen. Wo das Strophanthin liegt, bildet sich eine Erschlaffung des zugehörigen Muskelsegments aus, während die Erregung selbst durch den Bauchstrang gegen den Griff hin fließt und dort Muskelkontraktion auslöst, welche rückläufig sich wieder bis

zur Reizstelle hinbewegt. Dieses Bild bleibt nach Strophanthin längere Zeit erhalten. Auf ähnliche Vorgänge haben wir es zurückzuführen, wenn am gewöhnlichen Hautmuskelpräparat nach lokaler Applikation des Giftes auf den Bauchstrang sich am zugehörigen Muskelsegment Erschlaffung zeigt, während das ganze übrige Tier oder nur der Griff Kontraktionserscheinungen aufweisen. Auch das ist der Ausdruck lebhaftester Erregung. Die Leitung im Bauchmark wird durch Strophanthin in diesem Stadium nicht affiziert. Auch wenn die geschilderte Erregung allmählich abklingt und einer allgemeinen Erschlaffung des Präparats Platz macht, ist die Leitung zunächst noch erhalten. Es bedarf sehr lange dauernder starker Vergiftung, damit auch die letztere aufgehoben wird.

Wir haben also im Strophanthin ein lebhaft erregendes Gift für das Zentralorgan des Sipunculus kennen gelernt. Diese Erregung geht schließlich und spät in eine Lähmung über. Nerv und Muskel werden dagegen nicht affiziert.

Suprarenin (v. Fürth).

Das Suprarenin hat am Sipunculus genau die gleichen Wirkungen wie das Strophanthin, nur in etwas schwächerem Maße. Auch hier läßt sich zeigen, daß sowohl die motorischen Nerven, wie die Muskeln selbst in keiner Weise, auch bei länger dauernder und stärkerer Vergiftung, affiziert werden. Dagegen führt das Gesamttier auf Injektion von ½ ccm 2 proz. Lösung äußerst lebhafte Bewegungen aus. Dieser Erregungszustand geht allmählich in eine Lähmung über. Der zentrale Angriffspunkt läßt sich auch hier durch das Experiment direkt erweisen. Am aufgespannten Hautmuskelschlauch wird durch Applikation des Giftes auf eine Stelle des Bauchmarks allgemeine Bewegung des ganzen Präparats und vorübergehende Kontraktion des zugehörigen Muskelsegments ausgelöst. Am Hautmuskelschlauch mit mehrfach durchschnittenem Bauchmark lassen sich von diesem aus durch Suprarenin lebhafte Bewegungen und Allgemeinkontraktion der zugehörigen Muskulatur erzielen. Also wirkt das Suprarenin am Sipunculus zentral und nicht peripher.

Zusammenfassung und Schluß.

Überblickt man das Resultat der in vorstehendem geschilderten Versuche, so ergibt sich, daß die in der Einleitung gestellte Aufgabe: an einem einfachen glattmuskeligen Gebilde zu untersuchen, ob eine Reihe von Giften am Muskel, Nerv oder Zentrum angreift,

völlig gelöst werden konnte. Der Sipunculus hat sich in der Tat als ein zu derartigen Untersuchungen ganz außerordentlich geeignetes Objekt erwiesen. Von entscheidendem Vorteil war es, daß an einem Tier gearbeitet werden konnte, dessen Physiologie schon vorher aufgeklärt war.

Fassen wir die gewonnenen Ergebnisse jetzt in der Weise zusammen, daß wir sie nach den Angriffspunkten ordnen, so ergibt sich folgendes:

Es bewirkt am

Zentralnervensystem:	Erregung	Physostigmin
	Lähmung	Kokain
	Zuerst Erregung, dann Lähmung	Pilokarpin Nikotin Atropin (Erreg. unwesentl.) Strophanthin } hauptsächlich Suprarenin } Erregung
	Keine Wirkung	Muscarin
Periphere Nerven.		
a) sensible:	Lähmung	Kokain
b) motorische:	Erregung	θ
	Lähmung	Kokain Atropin Nikotin Pilokarpin (geringgradig)
	Keine Wirkung	Muscarin Physostigmin Strophanthin Suprarenin
Muskelfaser bezw. motorische Nervenendigung:	Erregung	Muscarin Physostigmin (zuvor Erregbarkeitssteigerung)
	Lähmung	Kokain } bei stärkerer Ver- Atropin } giftung
	Zuerst Erregung, dann Lähmung	Nikotin Pilokarpin (geringgradig)
	Keine Wirkung	Strophanthin Suprarenin.

Die Ergebnisse der Experimente gehen aber noch weiter. Es ist wenigstens bei einzelnen der untersuchten Gifte gelungen, den Mechanismus ihrer Wirkung auf das Zentralnervensystem zu zergliedern und so das Verständnis toxikologischer Vorgänge in nervösen Zentren im allgemeinen zu fördern.

Hierbei ergab sich zunächst, daß die Leitung meist nur wenig affiziert wird. Kokain und Physostigmin wirken überhaupt nicht auf das Leitungsvermögen, Pilokarpin, Strophanthin und Suprarenin nur in späten Stadien der Vergiftung, Nikotin nur bei Anwendung

des konzentrierten Giftes. Einzig bei der Atropinwirkung tritt die Lähmung des Leitungsvermögens mehr in den Vordergrund, und zwar sieht man sie hier ganz allmählich einsetzen, sodaß das Bauchmark zuerst für die physiologischen Erregungen, dann erst für künstlich gesetzte, sehr starke Reize leitungsunfähig wird.

Die Repräsentanten, die segmental angeordneten nächsten Zentren der Muskulatur werden durch Kokain gelähmt, während sie durch Atropin unbeeinflußt bleiben.

Auf die segmental angeordneten sensiblen Zentralstationen hat das Kokain eine lähmende Wirkung.

Von besonderer Wichtigkeit ist meines Erachtens der Befund, daß die Tonuserzeugung im Zentralorgan durch einige Gifte nachweisbar beeinflußt werden kann. Sie wird herabgesetzt bezw. aufgehoben durch Kokain und Atropin, durch Pilokarpin wird sie wahrscheinlich zuerst gesteigert, dann vermindert. Beim Kokain läßt sich dieser Vorgang durch direkte Versuche am Hirnganglion feststellen, bei Atropin und Pilokarpin wurde er durch das Intaktsein der übrigen peripheren und zentralen Apparate bei vorhandenem hochgradigen Tonusverlust des ganzen Tieres erschlossen. Diese Befunde ermahnen zu weiterer experimenteller Erforschung und versprechen reiche Ausbeute.

Auf einige Ergebnisse von allgemeinerer Bedeutung sei hier noch hingewiesen: Zunächst die Funktion der Segmentalorgane. Es ließ sich zeigen, daß bei gesteigertem Innendruck durch diese Gebilde Blut aus der Leibeshöhle nach außen gelassen werden kann und so ein Platzen der Leibeswand verhindert wird.

Zweitens ergab sich eine verschiedene Durchgängigkeit des Nerven und der Muskelfaser für Gifte. Es zeigte sich, daß einzelne Substanzen sehr viel langsamer in den Nerv eindringen als in den Muskel. Ob wir den Grund hierfür in der bei Sipunculus stark entwickelten bindegeweblichen Hülle des Nerven zu sehen haben, oder ob es sich um spezifische Durchlässigkeit des Neurilemms und Sarkolemms handelt, steht dahin.

Drittens scheint von Wichtigkeit, daß bei der Physostigminvergiftung der — peripher bedingten — Muskelerregung eine deutlich meßbare Erregbarkeitssteigerung vorhergeht und daß beide zusammen zu spontanen, von zentralen Apparaten unabhängigen Muskelkontraktionen und in der oben ausführlich geschilderten Weise zu förmlicher Peristaltik führen können. Diese von Zentren unabhängige Peristaltik läßt sich ohne die Annahme einer Erregungsleitung von Muskelfaser zu Muskelfaser erklären,

wenn man die gesteigerte Erregbarkeit der Muskeln, besonders gegenüber mechanischer Reizung, berücksichtigt.

Eine pharmakologisch sehr wichtige, aber auch sehr schwierig zu beantwortende Frage ist die, wie weit man die beobachteten Vergiftungsbilder in Parallele setzen kann mit den Erscheinungen, welche dieselben Gifte am Frosch und am Warmblüter hervorrufen. Bei einzelnen Giften ist dies ohne weiteres möglich. Pilokarpin und besonders Nikotin, welche auch beim Sipunculus zu einer pharmakologischen Gruppe gehören, sind offenbar Substanzen von besonders verbreiteter Giftigkeit. Daß sie zuerst erregen und dann lähmen, wird auch an den reizbaren Gebilden der höherstehenden Organismen beobachtet. Auch die erregende Wirkung des Physostigmin ist am Wirbeltier deutlich. Hier wie dort sieht man den wesentlichen Angriffspunkt im motorischen Nervenende oder der Muskelfaser. Daß die erregende Wirkung des Muscarins beim Sipunculus einen rein peripheren Angriffspunkt hat, stimmt nicht mit der Wirkung dieser Substanz am Darm und Herzen der höheren Tiere überein. Bei letzteren ist Muscarin nach Atropin wirkungslos, beim Sipunculus sind beide Gifte doppelseitige Anagonisten. Daß Kokain an unserem Objekt ein allgemein lähmendes Gift ist und daß es besonders auf die sensiblen Apparate wirkt, läßt wieder gute Übereinstimmung mit sonstigen toxikologischen Erfahrungen erkennen. Wenn Atropin am Sipunculus die Nerven und später die Muskeln lähmt, so läßt sich das gut mit den gleichen Beobachtungen am Darm und anderen glattmuskeligen Organen der Wirbeltiere in Einklang bringen, ebenso wie die anfänglich erregende Wirkung dieses Giftes auf die Zentren mit der Erregung des Säugetierzentralnervensystems in Parallele gesetzt werden kann. Eine Erregung der Muskelfasern durch Atropin läßt sich beim Sipunculus nicht nachweisen. Von besonderem Interesse erscheint, daß Strophanthin bei unserem Versuchstier ohne jeden Einfluß auf Nerv und Muskelfaser ist, vielmehr allein auf die Zentren wirkt. Und ferner ist die Tatsache von Wichtigkeit, daß Suprarenin genau denselben Effekt hat. Es stimmt das zu den anderweitigen Erfahrungen, besonders Langleys, welche zeigen, daß die Nebennierensubstanz durchaus nicht an allen glattmuskeligen Gebilden Kontraktion hervorruft, sondern auch Hemmungen bedingen kann. Das ist wohl kaum ohne — wenn auch noch so peripher gelegenen — zentrénartige Apparate möglich.

Ich möchte diese Arbeit nicht abschließen, ohne zu betonen, einen wie außerordentlich großen Reiz eine derartige Experimentaluntersuchung an einem Objekt darbietet, welches so übersichtlich

und einfach gebaut ist, daß es seine Bewegungserscheinungen ohne weiteres dem beobachtenden Auge verrät. Hier sind keine komplizierten Methoden nötig; ohne Hebel und Schrauben verrät hier die Natur dem aufmerksamen Zuschauer ihre innersten Geheimnisse.

Diese Untersuchung wurde in den diesjährigen Osterferien in der zoologischen Station in Neapel ausgeführt. Herrn Cav. Dr. Lo Bianco, der mich in liebenswürdigster Weise mit reichlichem Arbeitsmaterial versah, sei auch an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen.

Erklärung der Abbildungen.

Stereoskopische Photogramme, aufgenommen mittels der Braus-Drüner-schen Lupe (Zeiß), welche Herr v. Uexküll mir freundlichst überlassen hat.

Fig. 1. Stück des Hautmuskelschlauches von innen mit dem Bauchstrang, an der Stelle des Retraktorenansatzes (mittlere Vergr.).

Fig. 2. Stück des Hautmuskelschlauches bei stärkerer Vergrößerung, um die Segmentalnerven zu zeigen.

Für beide Abbildungen gelten folgende Bezeichnungen:

a = Ringmuskeln
b = Längsmuskeln
c = Bauchmark
d = Segmentalnerven
f = Ansatz der Retraktoren (e) an der Leibeswand.

Fig. 3. Vorderes Körperende von Sipunculus nudus von der Innenseite (schwache Vergr.).

a = Hautmuskelschlauch
b = Rüssel
c = freier Bauchstrang
d = freie Rüsselnerven
e = Retraktoren
f = Hirn
g = Segmentalorgane
h = Darm bezw. Polische Blase.

Fig. 4—6. Schematische Zeichnungen.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung.

Zweite Abhandlung.

Von

Dr. med. **Ernst Vahlen,**
Privatdocent und Assistent des Institutes.

In meiner ersten in diesem Archiv[1]) unter dem Titel: „Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung" veröffentlichten Arbeit waren nach jahrelangen Bemühungen Ergebnisse mitgeteilt worden, die nur durch unausgesetztes Ineinandergreifen von chemischer Synthese und pharmakologischem Tierexperiment gewonnen werden konnten.

In jener Mitteilung war, entgegen der bis dahin geltenden Meinung, die niemals Widerspruch, sondern sogar Aufnahme in chemische und pharmakologische Lehrbücher gefunden hatte, daß nämlich der physiologisch wirksame Teil des Morphinmoleküles der Morpholinring sei, der Beweis geliefert, daß diese Rolle vielmehr dem Phenanthrenring zukommt, was vordem, soweit mir bekannt, nicht einmal vermutungsweise geäußert worden war.

Ein wesentlicher Teil meiner Beweisführung knüpfte sich an das Studium eines von mir Epiosin genannten Phenanthrenderivates, von dem ich gezeigt habe, daß es mit dem N-Methyldiphenylenimidazol:

$$C - N . CH_3 \qquad \qquad C - N = CH$$

1) Dieses Archiv. 47. (1902.) 368.

identisch ist. Dieses Epiosin krystallisiert aus Alkohol in glashellen Prismen vom Schmelzpunkt 195 und kann mit Leichtigkeit rein dargestellt werden. Zu allen meinen Tierversuchen verwandte ich das in Nadeln krystallisierende, in Wasser leicht lösliche Chlorid des Epiosins. Der Reinheit meiner Präparate, dies sei hier ausdrücklich hervorgehoben, habe ich mich stets vergewissert.

Das Epiosin erwies sich nun in seiner Wirkung auf Frösche wie auf Säugetiere (Hunde), als ein Narkotikum, welches das Zentralnervensystem in ähnlicher Weise ergriff, wie die Alkaloide der Morphingruppe. Daß ich mich bei meinen Versuchen in erster Linie des Hundes bediente, hatte seinen guten Grund; denn der Hund, wenngleich außerordentlich viel weniger leicht als der Mensch und fast mit noch größeren individuellen Unterschieden als dieser auf die narkotische Wirkung der Opiumalkaloide reagierend, ist doch nach allen bisherigen Erfahrungen dasjenige Tier, das weitaus am empfindlichsten gegen die Wirkungen des Morphins ist. Ja, ich glaube kaum zu viel zu sagen, wenn ich behaupte, daß der Hund für das Studium morphiumähnlicher Wirkungen, namentlich von Substanzen, bei denen diese Eigenschaft erst entdeckt werden soll, das einzig brauchbare Versuchstier darstellt. Die Verwendbarkeit von Kaninchen in dieser Hinsicht ist schon sehr viel geringer; denn die Empfindlichkeit des Kaninchens für die narkotische Wirkung des Morphins ist erheblich schwächer als die des Hundes. Zum Studium morphiumähnlicher Wirkungen aber andere Warmblüter als Hunde und Kaninchen zu benützen, halte ich geradezu für einen pharmakologischen Kunstfehler.

In meiner ersten Arbeit war auch der Einfluß des Epiosins auf Atmung und Blutdruck bereits Gegenstand einiger Versuche gewesen, aus denen geschlossen wurde, daß durch Epiosin die Atmung verlangsamt und abgeflacht, der Blutdruck erhöht wird. Es schien mir aber wünschenswert, diese beiden Epiosinwirkungen noch in genauen Maßzahlen zur Anschauung zu bringen.

I. Die Wirkung des Epiosins auf die Atmung.

Zu diesen Experimenten wurden auch Kaninchen angewandt Es seien daher zwei einfache Vergiftungsversuche, welche die Wirkung des Epiosins auf diese Tiere in ihren Grundzügen erkennen lassen, vorangeschickt.

Versuch Nr. I.

Graues Kaninchen, 1600 g, sehr lebhaft und empfindlich.

5 h. 55 m. Intravenöse Injektion von 1 ccm einer 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,1 Epiosinchlorid) in die linke Jugularvene. Dauer der Injektion knapp eine Minute.

Noch bevor die Injektion vollendet ist, liegt das Tier bereits regungslos da. Von den Fesseln befreit, mit denen es auf dem Brett befestigt war, bleibt es ruhig liegen und führt keine spontanen Bewegungen aus. Pupillen nicht verengt. Kornealreflex nicht erloschen, wohl aber herabgesetzt. Es wird die Kanüle herausgenommen und die Wunde zugenäht. Dabei ist das Tier nicht gefesselt, bleibt aber trotzdem völlig ruhig liegen, ohne beim Nähen auch nur im geringsten zu zucken. Man kann es auf eine Seite legen, es bleibt liegen. Nach einiger Zeit dreht es sich um, so daß es auf dem Bauch liegt, den Kopf auf die Tischplatte gestützt. Es bewegt sich spontan nicht von der Stelle. Man kann es in die Ohren kneifen oder auf die Pfoten schlagen, es erfolgt keine Reaktion.

6 h. 30 m. Liegt mit halbgeschlossenen Augen auf dem Bauch. In die Ohren oder den Schwanz gekniffen oder auf die Pfoten geschlagen, reagiert es nicht.

Dieser deutlich narkotische Zustand dauert, allmählich abnehmend, etwa bis 7 h. 30 m.

Versuch Nr. II.

Dasselbe Tier wie zu Versuch Nr. I.

4 h. 50 m. Injektion von 2 ccm einer 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,2 Epiosinchlorid) in die Karotis in peripherer Richtung. Während der Injektion und zwar gleich zu Beginn, zeigt sich das Tier sehr erregt. Am Schluß der etwa eine Minute dauernden Injektion liegt das Tier reaktionslos da. Kornealreflex vollkommen erloschen. Pupillen nicht verengt. Das Tier wird auf die Seite gelegt, es bleibt liegen. Alle Reflexe sind erloschen. Atmung ruhig. Herzschlag etwas verlangsamt.

5 h. 10 m. Die Atmung wird aussetzend.

5 h. 18 m. Der Tod tritt ohne vorherige Krämpfe ein.

Die sofort ausgeführte Sektion ergiebt keine akuten Organveränderungen. Beide Herzventrikel sind mit flüssigem Blute gefüllt, dessen Farbe nicht den geringsten Verdacht auf Anwesenheit von Methämoglobin hätte erwecken können. Auch bei spektroskopischer Untersuchung einer Blutprobe läßt sich der charakteristische Methämoglobinstreifen nicht entdecken.

Versuch Nr. III.

Weißes männliches Kaninchen, 1010 g schwer. Sollte zu einem Respirationsversuch dienen und wurde deshalb tracheotomiert. Da aber schon die normale Respirationskapazität des Tieres sehr gering war, wurde darauf verzichtet die Wirkung des Epiosins auf die Atmung genau festzustellen.

5 h. 35 m. Intravenöse Injektion von 2 ccm einer 10 proz. Lösung von Epiosinchlorid (= 0,2 dieses Salzes) injiziert. Dauer der Injektion etwa eine halbe Minute.



Gleich nach der Injektion erweist sich die Empfindlichkeit, die vor dem Versuch geprüft worden war, ganz außerordentlich herabgesetzt, aber nicht vollkommen erloschen.

5 h. 45 m. Weitere intravenöse Injektion von noch 1 ccm obiger Epiosinlösung.

Gleich darauf zeigt sich die Empfindlichkeit vollkommen erloschen. Die Pfoten und die Schwanzwurzel können mittelst eines Nadelhalters zermalmt werden, ohne daß eine Zuckung oder ein Schrei erfolgt. Das Tier wird losgebunden und bleibt bis zum Schluß des Versuches ungefesselt ruhig auf dem Rücken liegen. Kornealreflex erloschen.

5 h. 47 m. Abgang von Kot.

5 h. 50 m. Die Knochen der Pfoten und der Schwanzwurze können mit dem Nadelhalter zermalmt werden ohne irgend eine Reaktion von seiten Tieres. Kornealreflex erloschen. Pupillen nicht verengt.

Der Atmungstypus erinnert an das Cheyne-Stokessche Phänomen. Perioden von sehr großer und sehr geringer Atemfrequenz wechseln miteinander ab. Die Periode der verminderten Atemfrequenz schließt jedesmal mit einem auffallend tiefen Atemzuge ab.

6 h. 40 m. Narkose noch genau so tief wie vorher.

7 h. 30 m. Das Tier wird mit Chloroform getötet. Das unmittelbar darauf entnommene Blut zeigt normal rote Farbe. Methämoglobin kann selbst mit dem Spektroskop darin nicht nachgewiesen werden.

Die im folgenden mitgeteilten Respirationsversuche wurden an tracheotomierten und durch Decken vor Abkühlung geschützten Tieren vorgenommen, die mittelst zweier Darmventile atmeten, welche Inspirations- und Expirationsstrom voneinander trennten. Die Volumina der ausgeatmeten Luft wurden durch eine Elstersche Gasuhr gemessen. Die notierten Einzelwerte beziehen sich auf einem Zeitraum von 30 Sekunden. Gleichzeitig wurde die Atemfrequenz verzeichnet. Durch Division des Minutenatemvolumens durch die Atemfrequenz konnte für jeden Zeitabschnitt des Versuches das Durchschnittsvolumen des einzelnen Atemzuges ermittelt werden. Die so berechneten Größen sind offenbar, trotzdem man sie in allen, zum Vergleich mit der meinigen in Betracht kommenden Arbeiten, ausgenommen derjenigen von Leichtenstern[1]) vermißt, ein ganz integrierender Bestandteil des Bildes, das die gesamte Atemleistung eines Tieres darbietet; denn die Volumina der einzelnen Atemzüge können bei gleichzeitiger Veränderung der Atemfrequenz um das Minutenvolum in gleichem Sinne entweder wachsen oder fallen

1) Leichtenstern, Versuche über das Volumen der unter verschiedenen Umständen ausgeatmeten Luft. Zeitschr. f. Biologie. VII. (1871.) 197. — Vgl. auch Dreser, Über die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Atmung. Pflügers Archiv. XXXII. (1898.) 493.



oder auch unverändert bleiben. Welche von diesen drei Möglichkeiten aber im konkreten Fall in Geltung tritt, darüber können die Kurven der Frequenz und der Minutenvolumina nur einen ungefähren Aufschluß geben. Natürlich stellt die Lungenventilation, die durch die Menge der in der Zeiteinheit ein- und ausgeatmeten Luftmenge definiert ist, den wichtigsten Teil der gesamten Atemmechanik dar. Gleichwohl ist die Zahl und Beschaffenheit der einzelnen Posten, aus denen sich jene Gesamtgröße der Lungenventilation zusammensetzt, nicht unwesentlich. Denn es kann für das atmende Tier nicht einerlei sein, ob dieselbe Menge Luft in der Zeiteinheit von einer größeren Zahl oberflächlicher oder einer kleineren Zahl tiefer Atemzüge gefördert wird. Vor allen Dingen kann aber gerade die Beschaffenheit dieser einzelnen Posten einen Aufschluß über den Erregbarkeitszustand des Respirationszentrums geben. Im allgemeinen kann man bei gleichzeitiger Verminderung des in der Zeiteinheit und des mit dem einzelnen Atemzuge ausgeatmeten Luftvolumens mit großer Wahrscheinlichkeit, wenn auch nicht mit Bestimmtheit auf eine herabgesetzte Reizbarkeit des Respirationszentrums schließen. Einen sicheren Beweis kann man freilich nur mit der von Zuntz[1]) ersonnenen Methode liefern. Ich habe mich aber auf die geschilderte Versuchsanordnung beschränkt, weil sie ausreichte, um die Wirkung des Epiosins auf die Atmung mit derjenigen des Morphins in Parallele zu setzen.

Versuch Nr. IV.

Weißes, weibliches Kaninchen, 3380 g. Tracheotomiert. In die rechte Jugularvene eine Injektionskanüle eingebunden.

5 h. 40 m. Operation beendigt.

5 h. 50 m. Ausgeatmete Luft pro 1/2 Minute in Kubikzentimetern:

600 400 400 400 600
500 450 400 400 450

Frequenz: 62 Atemzüge pro Minute.

Volum der ausgeatmeten Luft:

in 1 Minute 900,00 in 1 Atemzug 14,51.

6 h. 7 m. Injektion von 1 ccm einer 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,1 Epiosinchlorid)

Dauer der Injektion 1/2 Minute.

1) Zuntz und Cohnstein, Weitere Untersuchungen zur Physiologie des Säugetierfötus. Pflügers Archiv. XLII. (1888.) 342. — Vgl. ferner Löwy, Zur Kenntnis der Erregbarkeit des Atemzentrums. Ibid. XLVII. (1890.) 601 und Winternitz, Über die Wirkung einiger Morphinderivate auf die Atmung des Menschen. Therapeut. Monatshefte. 1899. 469.



6 h. 10 m. Beginn der Ablesung an der Gasuhr.
300 250 200 250 250
250 300 300 250 250

Frequenz: 60 Atemzüge pro Minute.
Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 520,00 in 1 Atemzug 8,67.

6 h. 18 m. 250 200 250
200 250

Frequenz: 61 Atemzüge pro Minute.
Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 460,00 in 1 Atemzug 7,54.

6 h. 26 m.
250 200 250 200 200 300 250 250
250 250 250 250 200 250 250

Frequenz: 64 Atemzüge pro Minute.
Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 480,00 in 1 Atemzug 7,50.

6 h. 35 m. Kornealreflex fast ganz erloschen. Pupillen nicht verengt. Man kann mit dem Nadelhalter die Schwanzwirbel zermalmen, ohne daß das Tier zuckt. Es werden jetzt die Füße von den Fesseln befreit. Das Tier bleibt ungefesselt ruhig liegen bis zum Schluß des Versuches. Nur der Kopf bleibt im Halter befestigt.

6 h. 39 m.
250 200 200 200 250 250 200 200
350 250 250 200 300 250 250

Frequenz: 65 Atemzüge pro Minute.
Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 480,00 in 1 Atemzug 7,38.

6 h. 48 m. 250 250 375 225 250
250 225 250 175 250.

Frequenz: 66 Atemzüge pro Minute.
Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 500,00 in 1 Atemzug 7,58.

6 h. 55 m. Weitere Injektion von 1 ccm der 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,1 Epiosinchlorid). Dauer der Injektion 1/2 Minute.

6 h. 58 m. 200 225 200 150 200
200 225 250 200 200

Frequenz: 51 Atemzuge pro Minute.
Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 410,00 in 1 Atemzug 8,04.

7 h. 16 m. Das Tier wird mit Chloroform getötet.

Versuch Nr. V.

Graues, männliches Kaninchen. 2400 g. Sehr wild und sehr empfindlich. Tracheotomiert und in die rechte Jugularvene eine Kanüle eingebunden.

5 h. 30 m. Operation beendigt.

5 h. 45 m. 240 . 200 190 175 180
140 150 185 200 180

Frequenz: 68 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 384,00 in 1 Atemzug 5,65.

6 h. 2 m. Injektion von 1 ccm einer 10 proz. Lösung von Epiosinchlorid (= 0,1 Epiosinchlorid). Dauer der Injektion 3/4 Minute.

6 h. 5 m.
180 150 210 160 180 170 150 180
200 180 180 180 190 200 170

Frequenz: 65 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 357,32 in 1 Atemzug 5,50.

6 h. 17 m. Es werden jetzt die Füße von den Fesseln befreit. Das Tier bleibt ungefesselt bis zum Schluß des Versuches liegen. Die Augen sind geschlossen. Sämtliche Pfoten und der Schwanz können mit einem Nadelhalter zusammengepreßt werden, so daß die Knochen knacken, ohne daß das Tier nur im geringsten zuckt.

6 h. 21 m.
120 240 150 210 210 220 220 200 230 230
210 230 220 200 210 210 200 200 220 220

Frequenz: 70 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 415,00 in 1 Atemzug 5,93.

6 h. 36 m.
200 260 240 220 240 250 230 230
200 220 230 250 260 290 280

Frequenz: 80 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 480,00 in 1 Atemzug 6,00.

6 h. 48 m. Weitere Injektion von 1 ccm der 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,1 Epiosinchlorid). Dauer der Injektion 1/2 Minute.

6 h. 50 m.
120 140 130 130 140 160 140 170
130 120 100 120 140 100 140

Frequenz: 64 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 264,00 in 1 Atemzug 4,13.

7 h. 05 m.
110 90 110 80 90 100 110 90
90 100 100 120 110 100 110

Frequenz: 53 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 201,32 in 1 Atemzug 3,81.

7 h. 24 m. 100 100 110 120 150
90 90 120 120 120

Frequenz: 56 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 200,00 in 1 Atemzug 3,57.

7 h. 45 m. Narkose vollkommen. Pupillen nicht verengt. Die Schwanzwurzelknochen können mit einem Nadelhalter zermalmt werden, ohne daß eine Reaktion von seiten des Tieres erfolgt. Es wird mit Chloroform getötet.

Versuch Nr. VI.

Weißes, gelbgeflecktes Kaninchen, weiblich, 2550 g schwer. Tracheotomiert, Kanüle in eine Jugularvene eingebunden.

4 h. 46 m. Operation beendigt.

5 h. 02 m.
350 400 450 300 370 350 350 350 400
300 300 400 350 330 350 350 350 400

520 370 350 350
430 330 350

Frequenz: 46 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 732,00 in 1 Atemzug 15,91.

5 h. 17 m. Injektion von 1 ccm einer 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,1 Epiosinchlorid). Dauer der Injektion $^1/_2$ Minute.

5 h. 25 m. 250 270 330 300 250 270 320 300
300 350 250 230 300 230 300

Frequenz: 48 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 566,66 in 1 Atemzug 11,81.

Die fast vollkommen geschlossenen Augen sind mit Tränen gefüllt. Die Füße werden von den Fesseln befreit, nur der Kopf bleibt im Halter befestigt. So bleibt das Tier ruhig liegen bis zum Schluß des Versuches. Hinter- und Vorderpfoten können mit einem Nadelhalter so heftig zusammengepreßt werden, daß die Knochen knacken. Es erfolgt keine Reaktion von seiten des Tieres.

5 h. 40 m.
300 300 320 350 270 280 270 340 250 300
250 380 330 350 300 350 290 280 300 230

Frequenz: 48 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 604,00 in 1 Atemzug 12,58.

6 h. — m.
450 380 330 330 300 300 400 380 370 240
320 270 320 350 350 300 270 350 310 380

Frequenz: 36 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:
in 1 Minute 670,00 in 1 Atemzug 18,61.

Die Betrachtung der mitgeteilten Versuche lehrt deutlich, daß das Epiosin, indem es sowohl das Atemvolum wie die Atemfrequenz, und zwar in einer solchen Relation dieser beiden Größen vermindert, daß gleichzeitig auch die durch den einzelnen Atemzug geförderte Luftmenge abnimmt, die Respirationstätigkeit erheblich herabzusetzen imstande ist. Dieses Verhalten kommt außerordentlich klar in dem Versuch Nr. IV zur Erscheinung, ist aber auch in den beiden anderen Versuchen, die freilich noch einige Besonderheiten darbieten, auf die ich gleich zu sprechen kommen werde, nicht zu verkennen. Ganz ebenso wirkt das Morphin auf die Atmung. Speziell für Kaninchen ist dies von Leichtenstern[1]), der ebenso wie ich die Volumina der einzelnen Atemzüge in seiner Arbeit verzeichnet hat, sowie Wilmanns[2]) und Stursberg[3]) ermittelt worden, die sich auf die Messung der Atemvolumina beschränkt haben.

In Versuch Nr. VI sieht man die Atemfrequenz statt verringert um ein Geringes vermehrt, aber gleichzeitig sowohl das in der Zeiteinheit wie das mit dem einzelnen Atemzuge ausgeatmete Luftquantum vermindert. Zum Schluß tritt aber ein gerade umgekehrtes Verhalten ein. · Die Atemfrequenz ist erheblich herabgesetzt, dagegen das Volumen der pro Minute und in noch sehr viel höherem Maße die Menge der pro Atemzug ausgeatmeten Luft vermehrt. In dieser Vergrößerung des Atemvolums durch Epiosin kann man eine Analogie mit der Kodeinwirkung sehen. Denn Stursberg[4]) hat gezeigt, daß nach Injektion von Kodein in gewissen Dosen bei Kaninchen die Atemvolumina nur vorübergehend abfielen, nach kurzer Frist dagegen wieder zur Norm oder in einem Versuch[5]) sogar darüber anstiegen. Ich habe schon in meiner ersten Arbeit[6]) wegen eigenartiger Krämpfe, die es im Anschluß und im Verlauf der narkotischen Wirkung bei Hunden veranlassen kann, das Epiosin mit dem Kodein verglichen. Bei Kaninchen habe ich aber weder in den mitgeteilten, noch in einigen anderen nicht protokollierten Versuchen nach Epiosininjektion Krämpfe auch nur andeutungsweise auftreten sehen. Vielleicht beschränkt sich demnach die zentral-

1) Leichtenstern, l. c. 197.

2) C. Wilmanns, Die direkte Erregung des Atmungszentrums durch den Weingeist. Pflügers Archiv. LXVI. (1897.) 189.

3) H. Stursberg, Über die Wirkung einiger Abkömmlinge des Morphins auf die Atmung. Archives internationales de Pharmacodynamie. IV. (1898.) 333

4) Derselbe, ebenda. 334.

5) Ibid. S. 335.

6) Vahlen, Chemische Konstitution des Morphins usw. Dieses Archiv. XLVII. (1902.) 408.



erregende Wirkung, die das Epiosin ebenso wie das Morphin und in noch höherem Grade das Kodein neben der narkotischen besitzt, bei Kaninchen auf die beschriebene Veränderung der Atmung.

In Versuch Nr. V wurde gerade umgekehrt wie in Versuch Nr. VI nach der Epiosininjektion vor der Herabsetzung der Respirationsenergie eine freilich recht geringe Steigerung beobachtet. Ob es sich dabei wirklich um eine primäre Erregung des Atemzentrums oder um eine zufällige, nicht weiter aufgeklärte Komplikation des Experimentes handelte, muß dahingestellt bleiben.

Bezüglich des Einflusses, den das Epiosin auf die Respiration des Hundes ausübt, konnte ich bereits in meiner ersten Mitteilung[1]) auf Grund von Atmungskurven, die am tracheotomierten Tier mittelst eines Mareyschen Tambours aufgezeichnet worden waren, das Urteil aussprechen, daß die Atmung durch den Einfluß des Epiosins langsamer, flacher und regelmäßiger wird. Bei Hunden weist die Atmung normalerweise häufig eine große Unregelmäßigkeit des Rhythmus auf. In ganz besonders hohem Grade ist dies unmittelbar nach dem Luftröhrenschnitt und der Einführung einer Kanüle in die Trachea der Fall. Es wechseln dann Perioden miteinander ab, die bald von angestrengten und beschleunigten, bald von langsamen und ruhigen Atemzügen gebildet werden. Oft verstreicht eine geraume Zeit, ehe eine gewisse Regelmäßigkeit des Rhythmus eingetreten ist, die einen einigermaßen brauchbaren Mittelwert für das Atemvolum zu gewinnen erlaubt. Mit einem Schlage sieht man aber nach intravenöser Injektion von 0,2 Epiosinchlorid eine vorher noch so unregelmäßige Respiration ruhig und gleichmäßig werden. Im einzelnen ist die Veränderung der Atmung, wie oben gesagt und wie sie sich bei Kaninchen nach den geschilderten Experimenten darstellte, d. h. Atemfrequenz und Atemvolum nehmen ab und zwar unter einer derartigen Verschiebung ihrer Proportion, daß auch der einzelne Atemzug an Ergiebigkeit einbüßt. Im folgenden ist ein Hundeversuch ausführlich mitgeteilt. Die Anordnung ist genau dieselbe wie bei den Kaninchenversuchen.

Versuch Nr. VII.

Hund, 6850 g schwer. Tracheotomiert und eine Kanüle in eine Jugularvene eingeführt.

4 h. 30 m. Operation beendigt.

5 h. — m.

2600	1100	1300	1500	1000	1750	1900	
1800	1000	1000	1500	1700	1650	1450	2250

1) L. c. S. 406.

Frequenz: 40 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:

in 1 Minute 3133,32 in 1 Atemzug 78,33.

5 h. 20 m. Injektion von 2 ccm einer 10 proz. Lösung von Epiosinchlorid (= 0,2 Epiosinchlorid). Dauer der Injektion 2 Minuten. Bald darauf Kotentleerung. Wird an sämtlichen Füßen seiner Fesseln entledigt. Bleibt ungefesselt, nur den Kopf im Halter befestigt, ruhig bis zum Schluß des Versuches liegen.

5 h. 24 m.	950	1050	950	950
	1000	900	1100	1100
	950	1050	950	900
	900	950	900	950
	1000	900	900	900

Frequenz: 30 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:

in 1 Minute 1925,00 in 1 Atemzug 64,00.

Man kann Nadeln durch Nase und Ohren stechen, ohne daß eine Reaktion von seiten des Tieres erfolgt. Es geschieht dies ebensowenig, wenn die Ohren mit einem Nadelhalter bis zum vollkommenen Schluß der Branchen geklemmt werden. Pupillen nicht verändert, jedenfalls nicht verengt.

5 h. 39 m.	950	750	850	850	850	900	800
	850	900	900	850	900	850	900
	650	850	750	800	900	900	950
	750	700	850	750	900	800	950
	850	850	750	850	850	900	800

Frequenz: 28 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:

in 1 Minute 1682,86 in 1 Atemzug 60,10.

5 h. 57 m. Man kann Nadeln durch Ohren und Nase stecken, ohne daß eine Reaktion eintritt. Ebenso kann man die Ohren wiederholt mit einem Nadelhalter bis zum vollkommenen Schluß der Branchen klemmen, ohne daß das Tier, das immer noch ungefesselt daliegt, zuckt.

6 h. 05 m.	950	1000	950	1000
	950	950	900	1000
	1000	1000	850	950
	1000	1000	1000	1000
	950	1000	1000	950

Frequenz: 26 Atemzüge pro Minute.

Volumen der ausgeatmeten Luft:

in 1 Minute 1940,00 in 1 Atemzug 69,29.

Wird mit Chloroform getötet. Es sei hier hinzugefügt, daß dieser Hund weder unmittelbar nach der Injektion des Epiosins die geringste Erregung zeigte noch im weiteren Verlauf.

Auch in diesem Hundeversuch (ebenso wie in dem Kaninchenversuch Nr. VI) sieht man zum Schluß das Atemvolum wieder etwas

ansteigen, wenn es auch noch weit unter dem Normalwert bleibt. Im ganzen findet sich die geschilderte Wirkung des Epiosins auf die Respiration des Hundes in guter Übereinstimmung mit derjenigen des Morphins, wie man sie in den Experimenten von Brinda[1]) dargestellt findet. Freilich hat es auch dieser Autor unterlassen, die Volumina der einzelnen Atemzüge mitzuteilen. Da er aber in einigen seiner Versuchsprotokolle außer den Atemvolumina (für die Zeiteinheit) auch die Atemfrequenz verzeichnet hat, so ist man imstande, die Volumina der Atemzüge zu berechnen. Es ergibt sich dann aus Brindas Experimenten 12a und 6a[2]), daß Hunde unter der Einwirkung des Morphins nicht nur weniger Luft in der Zeiteinheit ausatmeten, sondern daß bei ihnen infolge der noch rascher als die Atemvolumina gesunkenen Atemfrequenz auch die durch die einzelnen Atemzüge geförderten Luftmengen abnahmen. Dagegen zeigte der Hund in Versuch 8a[3]) nach einer größeren Morphindosis eine Steigerung der Atemfrequenz. Ob diese aber von einer Erhöhung der Zeit- und der Atemvolumina begleitet war, das kann man, da nichts darüber angegeben wird, nicht wissen. Immerhin ist es aber möglich, wenn nicht sogar wahrscheinlich. Es würde dann die der anfänglichen Depression folgende, übrigens geringe und nicht über den Normalwert hinaufgehende Steigerung der Respirationsenergie in meinem Versuch Nr. VII einer Analogie mit der Morphinwirkung keinesfalls widersprechen.

II. Die Wirkung des Epiosins auf den Blutkreislauf.

Bezüglich der Veränderung, die der Blutdruck unter dem Einfluß des Epiosins erleidet, habe ich bereits in meiner ersten Arbeit[4]) drei Versuche an Hunden mitgeteilt. In zwei Fällen stieg der Blutdruck deutlich an, im dritten blieb er unverändert. Ich hielt es nun nicht für ausgeschlossen, daß die beobachtete Druckerhöhung lediglich die Folge eines gleichzeitig auftretenden leisen Tremors gewesen sei. Man sieht zwar nicht selten, ohne daß man einen bestimmten Grund anzugeben wüßte, namentlich junge Hunde, sobald sie auf den Operationstisch gespannt sind, gleichsam von einem Frostschauer ergriffen werden, auch wenn sie vor Abkühlung sorg-

---

1) Antonio Brinda, Sull 'azione respiratoria della morfina e di alcuni suoi succedanei. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. IX. (1901.) 64.

2) Ibid. S. 67.

3) Ibid. S. 68.

4) L. c. S. 403, 404 u. 407.

fältig geschützt sind. In meinen Experimenten war aber dieses Zittern wohl stets ein Vorbote der heftigeren klonischen Zuckungen, die namentlich nach großen Epiosindosen im weiteren Verlauf der Vergiftung nie auszubleiben pflegen. Um daher eine eventuelle Blutdruckerhöhung sicher als eine primäre Wirkung des Epiosins zu erkennen, wurden weitere Versuche an kuraresierten Tieren angestellt.

Versuch Nr. VIII.

Hund, 7600 g schwer.

Zeit	Blutdruck in mm Quecksilber	Pulsfrequenz	Bemerkungen
12 h. 05 m.	—	—	Tracheotomie, künstliche Atmung. Injektion einer Kurarelösung in eine Jugularvene.
12 h. 35 m.— 12 h. 40 m.	85	146	—
12 h. 50 m.	—	—	Intravenöse Injektion von 3 ccm einer 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,3 Epiosinchlorid. Die Dauer der Injektion 1 Min. Während der Injektion sinkt der Blutdruck fast bis auf die Abszissenachse, steigt aber alsbald wieder.
12 h. 52 m.	142	126	—
1 h. 15 m.	109	127	—
1 h. 50 m.	101	139	—

Versuch Nr. IX.

Pudel, 9 kg. schwer.

Zeit	Blutdruck in mm Quecksilber	Pulsfrequenz	Bemerkungen
11 h. 50 m.	88	118	Tracheotomiert, künstliche Atmung, kuraresiert. Mittlerer Druck vor der Epiosininjektion. Intravenöse Injektion von 4 ccm einer 10proz. Epiosinchloridlösung (=0,4 Epiosinchlorid). Dauer der Injektion 1 Min. Während der Injektion geht der Druck fast bis zur Abszisse herab, steigt aber alsbald wieder an.
11 h. 53 m.	73	108	—
12 h. 06 m.	101	126	—
12 h. 47 m.	91	154	—
1 h. 20 m.	83	183	—

Versuch Nr. X.

Hund, 6 kg schwer.

Zeit	Blutdruck in mm Quecksilber	Pulsfrequenz	Bemerkungen
			Tracheotomie, künstliche Atmung, intravenöse Injektion von Kurarelösung.
11 h. 20 m.— 11 h. 35 m.	80	120	—
11 h. 45 m.	—	—	Intravenöse Injektion von 1 ccm einer 10proz. Epiosinchloridlösung (= 0,1 Epiosinchlorid). Dauer der Injektion 1 Min. Während der Injektion geht der Blutdruck bis zur Abszisse herab, erhebt sich aber alsbald wieder.
11 h. 47 m.	137	120	—
11 h. 50 m.	—	—	Abermalige Injektion von 1 ccm der 10 proz. Epiosinchloridlösung. Wiederum geht der Druck fast bis zur Abszisse herab, steigt aber alsbald wieder.
11h. 51 m. 10 s.	80	120	—
12 h. 05 m.	109	108	—

Versuch Nr. XI.

Foxterrier von 7,5 kg Gewicht.

Zeit	Blutdruck in mm Quecksilber	Pulsfrequenz	Bemerkungen
			Tracheotomie, künstliche Atmung.
12 h. 15 m.—	87	128	—
12 h. 40 m.	—	—	Intravenöse Injektion von 12 ccm einer Lösung von 5 g Chloralhydrat in 20 ccm Wasser.
12 h. 40 m.— 12 h. 43 m.	—	—	Noch 2 ccm der Chloralhydratlösung injiziert.
12 h. 43 m.	64	125	—
12 h. 48 m.	49	116	—
12 h. 50 m.	—	—	Intravenöse Injektion von 1 ccm einer 10proz. Epiosinchloridlösung (= 0,1 Epiosinchlorid).
12 h. 55 m.	5	120	—
12 h. 59 m.	—	—	Noch 1 ccm der Epiosinlösung injiziert.
1 h. 05 m.	5	120	—
1 h. 10 m.	18	109	—
1 h. 20 m.	25	137	—
1 h. 35 m.	—	—	Noch 1 ccm der Epiosinlösung injiziert.
1 h. 40 m.	9	130	—
1 h. 45 m.	—	—	Das Tier wird getötet.

Die Hauptwirkung des Epiosins auf den Blutdruck beruht, wie aus den Versuchen Nr. VIII, IX und X leicht zu erkennen, in einer zum Teil sehr beträchtlichen Erhöhung. Der Steigerung des Blut-

drucks geht jedoch stets eine erhebliche Depression voraus, die aber nur von ganz kurzer Dauer ist. So sieht man in Versuch Nr. VIII bereits eine Minute nach beendigter Epiosininjektion den Blutdruck wieder um 66 Proz. des ursprünglichen Wertes erhöht. In Versuch Nr. IX dauert diese Depression zwar etwas länger an, immerhin ist eine Viertelstunde nach der Epiosininjektion der Druck im Gefäßsystem um ca. 15 Proz. seiner anfänglichen Größe vermehrt. In Versuch X ist die Zeitdauer der plötzlichen Druckverminderung nach der zweiten Epiosininjektion genau verzeichnet. Es ergibt sich daraus, daß schon 1 Minute 10 Sekunden nach Beginn der Injektion der Blutdruck die normale Höhe wieder erreicht hatte und eine Viertelstunde später beträchtlich darüber hinausgestiegen war. Es fragte sich, ob die durch Epiosin bewirkte Blutdruckerhöhung nicht vielleicht auf einer Steigerung der Propulsivkraft des Herzens beruhte. Deshalb wurde in Versuch VI vor der Applikation des Epiosins der intraarterielle Druck durch Chloralhydrat erheblich herabgesetzt. Da nun die darauffolgenden Epiosininjektionen den Blutdruck nicht mehr in die Höhe zu treiben vermochten, so darf man schließen, daß das Epiosin den Blutdruck wahrscheinlich durch Vermittelung des vasomotorischen Zentrums erhöht, aber nicht die Leistungsfähigkeit des Herzens zu steigern vermag.

Die geschilderte Wirkung des Epiosins auf den Blutdruck scheint keine Analogie in dem Verhalten des Morphins zu finden. Denn dieses Alkaloid äußert in den durchschnittlich in Betracht kommenden Dosen keinen nennenswerten Einfluß auf das Kreislaufsystem, wo es aber einen solchen zur Geltung bringt, nach außerordentlich großen Dosen oder gegen Ende einer letalen Vergiftung, setzt es den Blutdruck durch Lähmung des Herzens und der Gefäße herab. Speziell für mein Versuchstier, den Hund, beweisen dies einige Experimente von Gscheidlen[1]), besonders deutlich Versuch Nr. XVI[2]), in dem ein Hund nach intravenöser Applikation von 0,2 Morphin. acetic. in 1¾ Stunden verendete. Aber es ist interessant, festzustellen, daß derselbe Autor bei Kaninchen[3]) nach intravenöser Applikation von Morphin. acetic. auch Erhöhung des Blutdruckes beobachten konnte.

---

1) Gscheidlen, Untersuchungen aus dem physiologischen Institut in Würzburg. II. 1. Leipzig 1869.

2) L. c. S. 31.

3) Vgl. l. c. Vers. X S. 136, XII. S. 27 und XIII S. 30.

III. Über die narkotische Wirkung des Epiosins.

In meiner ersten Arbeit wurde in einer Reihe von Versuchen gezeigt, daß Hunde nach intravenöser Applikation von einem bis mehreren Dezigrammen Epiosinchlorid in einen narkotischen Zustand geraten, der als morphiumähnlich bezeichnet werden mußte. In dieser Hinsicht waren die mitgeteilten Beobachtungen von so unzweideutiger Beweiskraft, daß, welche Modifikationen in einzelnen Zügen das von mir entworfene Bild der Epiosinwirkung durch weitere Tierversuche auch erfahren mag, seine Richtigkeit in der Hauptsache nicht erschüttert werden kann. In der Tat ist auch bis jetzt, beinahe anderthalb Jahre nach dem Erscheinen meiner Arbeit, von pharmakologischer Seite gegen meine Art zu experimentieren und zu argumentieren nicht der geringste Einwand erhoben worden.

Um so befremdlicher war es mir, als ich bereits drei Monate nach dem Erscheinen meiner ersten Publikation in einer rein chemischen Untersuchung von R. Pschorr[1]) die bündige Erklärung las: „Das Epiosin ist ein starkes Blutgift, indem sich bei Warmblütern die Bildung von Methämoglobin nachweisen ließ. Die „morphin"ähnliche Wirkung ist daher auf die Blutveränderung und nicht, wie bei Morphin, auf die Nervenwirkung zurückzuführen, sodaß ein Vergleich völlig ausgeschlossen ist." Dieses Verdikt über meine Versuche wurde ausgesprochen ohne jede experimentelle Begründung.

Und doch war Pschorrs Urteil, wenn richtig, spielend leicht zu beweisen. Es waren nur folgende Feststellungen zu machen: 1. Bewirkt das Epiosin im Blute lebender Hunde Methämoglobinbildung? 2. Trifft diese behauptete Methämoglobinbildung im Organismus des lebenden Hundes stets mit der narkotischen Wirkung zusammen? 3. Hat diese konstant gleichzeitig mit der narkotischen Wirkung zu beobachtende Methämoglobinbildung wirklich einen so hohen Grad, um als Erklärung für eine narkotische Wirkung beim Hunde angesehen werden zu können. Denn davon könnte ja auch im entferntesten nicht die Rede sein, daß eine zwar regelmäßig auftretende, aber nicht sehr beträchtliche, etwa gar nur mittelst des Spektroskops eben nachweisbare Methämoglobinbildung einen narkotischen Zustand veran-

1) R. Pschorr, Über das 9-Amino-10-Oxypheranthren (Vahlens „Morphigenin") und 9.10-Diaminophenanthren." Bericht d. deutschen chem Gesellschaft. XXXV. (1902.) 2729.

lassen sollte. Selbst bei einer so hochgradigen Blutveränderung durch Methämoglobinbildung, daß sie sich durch Bräunung des Blutes, livide Färbung der Schleimhäute usw. dem unbewaffneten Auge, ja sogar dem ungeübten Blick jedes Laien auf das Unzweideutigste dokumentiert, darf man darüber im Zweifel sein, ob ein vorhandener narkotischer Zustand nur eine Folge jener Blutveränderung oder vielmehr eine davon unabhängige, selbständige Wirkung ist, seitdem Binz[1]) durch sorgfältige Analyse der Erscheinungen gezeigt hat, daß die durch das salpetrigsaure Natron, dessen methämoglobinbildende Kraft auch innerhalb des Organismus eine enorme ist, hervorgebrachte narkotische Wirkung ganz und gar nichts mit der Zerstörung des Blutfarbstoffes zu tun hat.

Es wird nach dem Gesagten einleuchten, daß in dem vorliegenden Streit, ob die von mir an Hunden beobachtete narkotische Wirkung des Epiosins einer angeblichen Zersetzung des Blutfarbstoffes zugeschrieben werden muß oder nicht, die Entscheidung von der Beantwortung jener drei Fragen (oder der dritten allein, die ja die beiden andern in sich schließt) abhängt. Und zwar sind diese drei Fragen klipp und klar mit ja oder nein zu beantworten. Ein drittes gibt es nicht.

Ich habe nun obige drei Fragen in zahlreichen Experimenten mit nein beantworten müssen. Aus meiner ersten Arbeit ist zu ersehen[2]), daß ich allen Hunden bis auf einen das Epiosin intravenös appliziert habe. Da ich nicht wissen konnte, wie groß die zu injizierende Menge im einzelnen Falle sein mußte, um die volle Wirkung zu erzielen, blieb natürlich die Kanüle geraume Zeit im Blutgefäße eingebunden liegen. Ich hatte also Wundfläche und Blut dauernd vor Augen, ich brauchte nach einer Veränderung des Blutfarbstoffes, wenn sie eintrat, nicht noch besonders zu suchen. Ferner hatte ich in der Mehrzahl der Experimente mit blutigen Operationen anderer Art zu tun, die mir in jedem Falle im Verlaufe von Stunden, ohne daß ich besonders darauf fahndete, die Beschaffenheit des Blutes meinen Blicken darboten. Aber niemals zeigte das Blut eine Beschaffenheit, die auch nur den geringsten Verdacht auf eine Anwesenheit von Methämoglobin hätte erwecken können, geschweige denn in solcher Menge, wie sie allein

1) Binz, Über einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. Dieses Archiv. XIII. (1881.) 133. — Derselbe, Narkotische Wirkungen von Hydroxylamin und Natriumnitrit. Virchows Archiv. 118. (1889.) 121. — Derselbe, Toxikologisches über das Hydroxylamin. Virchows Archiv. 113. (1888.) 1.

2) L. c. S. 402—408.

dafür in Betracht kommen konnte, wenn man sie als Ursache der beobachteten narkotischen Wirkung ansehen wollte.

Als ich daher die bereits zitierte, ohne Anführung eines einzigen Tierexperiments ausgesprochene Erklärung Pschorrs las, war ich keinen Augenblick in Zweifel darüber, daß es sich nur um einen Irrtum handeln konnte. Die nächstliegende Vermutung war, daß Pschorr von einem Reagensglasversuch auf das Verhalten der Substanz im lebenden Organismus geschlossen habe. In der Tat bildet sich beim Vermischen einer konzentrierten Blutlösung mit einer konzentrierten Lösung von Epiosinchlorid alsbald ein klumpiger Niederschlag und die darüberstehende Flüssigkeit färbt sich unter Methämoglobinbildung nach einiger Zeit braun. Arbeitet man aber mit größeren Verdünnungen, so können einige Stunden vergehen, ehe Methämoglobin nachweisbar ist. Sehr groß ist also die methämoglobinbildende Kraft des Epiosins (verglichen z. B. mit der des Ferricyankaliums oder des Natriumnitrits) auch im Reagensglase nicht. Genauere Untersuchungen habe ich aber diesem Gegenstande nicht widmen wollen; denn es ist für die Beurteilung meiner Epiosinversuche an Tieren vollkommen gleichgültig, ob und in welchem Grade das Epiosin eine Veränderung des Blutfarbstoffes im Reagensglase bewirkt. Substanzen, die zwar im Glase Methämoglobinbildung veranlassen, im lebenden Organismus sich aber vollkommen indifferent gegen 'den Blutfarbstoff verhalten, gibt es in großer Zahl. Ich habe darauf bereits in einer kurzen Erwiderung auf Pschorrs Angriff ausdrücklich hingewiesen [1]).

Da meine Versuchstiere, wie bereits angegeben, eine mit bloßem Auge wahrnehmbare Veränderung ihrer Blutfarbe nicht darboten, die auch nur im geringsten dem Verdacht hätte Raum geben können es wäre Methämoglobin in ihm enthalten, so lag keine Veranlassung vor, erst noch durch spektroskopische Untersuchung darnach zu fahnden. Nachdem aber einmal von Pschorr nicht etwa als Vermutung, sondern als eine keiner Widerlegung mehr fähige Tatsache hingestellt worden war, daß die von mir an Hunden beobachtete narkotische Wirkung lediglich auf Methämoglobinbildung zurückzuführen sei, stellte ich noch einige Versuche an, in denen ich nach intravenöser Applikation von Epiosin das Blut des lebenden Tieres mittelst des Spektroskops auf Methämoglobin durchforschte. Es geschah dies aber keineswegs in der Meinung, als ob eine so geringe

1) Vahlen, Über Morphigenin und Epiosin. Bericht der deutschen chem. Gesellschaft. XXXV. (1902.) 3045.

Menge von Methämoglobin im Blute eines Tieres, die erst des Spektroskopes bedarf, um ihre Anwesenheit zu verraten, auch nur im allerentferntesten für eine narkotische Wirkung verantwortlich gemacht werden könne. Nun aber zeigten drei derartig angestellte Versuche auch für die spektroskopische Wahrnehmung nicht die geringste Spur von Methämoglobin in den untersuchten Blutproben. Auf zwei dieser Versuche habe ich schon in der Erwiderung[1]) auf Pschorrs ersten Angriff mit einigen Worten hingewiesen. Sie mögen aber hier, zugleich mit einem dritten, ausführlich mitgeteilt werden.

Versuch Nr. XII.

Hund, Pintscher, 6 kg schwer. Eine Kanüle in die linke Jugularvene, eine andere in die rechte Karotis eingebunden. Die erste diente zur Injektion der Epiosinlösung, die zweite zur Entnahme der Blutproben, die spektroskopisch geprüft werden sollten.

10 h. 15 m. Injektion von 2 ccm einer 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,2 Epiosinchlorid).

10 h. 50 m. Deutliche Narkose. Entnahme der ersten Blutprobe. Sie zeigt normale Farbe. Mit dem Spektroskop kann man keinen Methämoglobinstreifen wahrnehmen.

11 h. — m. Entnahme der zweiten Blutprobe. Verhält sich genau wie die erste.

11 h. 30 m. Dritte Blutprobe. Verhält sich genau wie die vorige.

12 h. — m. Vierte Blutprobe. Verhält sich genau wie die vorige.

12 h. 10 m. Tier wird verbluten gelassen. Das Blut zeigt die normale Farbe. Bei spektroskopischer Untersuchung kann man nicht die leiseste Andeutung eines Methämoglobinstreifens wahrnehmen.

Der Sektionsbefund bietet nichts von einer schweren Organerkrankung, geschweige denn auch nur die geringste Spur jenes bekannten Bildes, das man nach Vergiftung mit chlorsaurem Kalium und anderen methämoglobinbildenden Giften zu sehen bekommt.

Versuch Nr. XIII.

Sehr empfindlicher Hund, 5650 g schwer. In die Jugularvene der einen und die Karotis der anderen Seite je eine Kanüle eingebunden.

10 h. 50 m. Injektion von 2 ccm einer 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,2 Epiosinchlorid).

11 h. — m. Narkose deutlich. Man kann durch Nase und Ohren Nadeln hindurchstechen, an die Ohren den Nadelhalter anklemmen, ohne daß eine Reaktion von seiten des Tieres erfolgt.

Erste Blutprobe entnommen. Normale Farbe. Mit dem Spektroskop kein Methämoglobinstreifen wahrzunehmen.

---

1) Über Morphigenin und Epiosin. Bericht der deutschen chem. Gesellschaft. XXXV. (1902.) 3047.



11 h. 03 m. Noch 1 ccm der Epiosinlösung injiziert (= 0,1 Epiosinchlorid), das Tier fängt darauf an zu zittern.

11 h. 10 m. Zweite Blutprobe. Normale Farbe. Mit dem Spektroskop kein Methämoglobinstreifen wahrzunehmen.

11 h. 20 m. Noch 1/2 ccm injiziert (= 0,05 Epiosinchlorid). Während der Injektion läßt das Tier Kot.

11 h. 25 m. Dritte Blutprobe. Normale Farbe. Mit dem Spektroskop kein Methämoglobinstreifen zu sehen.

11 h. 40 m. Noch 2 ccm injiziert (= 0,2 Epiosinchlorid).

12 h. 10 m. Vierte Blutprobe. Normale Farbe. Mit dem Spektroskop kein Methämoglobinstreifen zu sehen.

Beschreibung der Narkose: Man kann Nadeln durch Ohren und Nase stechen, Nadelhalter an ein Ohr klemmen, ohne daß der geringste Laut oder die geringste Bewegung erfolgt. Augen geschlossen.

12 h. 35 m. Fünfte Blutprobe. Normale Farbe. Mit dem Spektroskop kein Methämoglobinstreifen zu erkennen. Das Tier wurde nun verbluten gelassen. Das Blut zeigte normale Farbe und bei spektroskopischer Prüfung keinen Methämoglobinstreifen. Die Sektion ergab nichts, was auf die Wirksamkeit eines methämoglobinbildenden Giftes schließen lassen, überhaupt nichts, was auf eine schwere Organerkrankung hätte deuten können.

Versuch Nr. XIV.

Graues Kaninchen, 2300 g schwer. Es werden ihm 10 ccm einer 10proz. Lösung Epiosinchloridlösung (= 0,2 Epiosinchlorid) intravenös appliziert. Es tritt ein deutlich narkotischer Zustand ein. Nach 15 Minuten wird das Tier getötet. Im Blut, das ganz normale Farbe hat, läßt sich bei spektroskopischer Untersuchung kein Methämoglobinstreifen entdecken. Die Sektion ergibt keine mit bloßem Auge wahrnehmbare Veränderung der Organe.

Außer den früher mitgeteilten Versuchen an Hunden, die Pschorr bekannt sein mußten, habe ich noch weitere Experimente an Hunden und Kaninchen ausgeführt, um die Wirkung des Epiosins auf Blutdruck und Atmung zu studieren. Auch in diesen Versuchen, die in Abschnitt I und II dieser Arbeit referiert sind, wurde nie eine Veränderung der Blutfarbe wahrgenommen, die nur den geringsten Verdacht auf die Anwesenheit von Methämoglobin hätte rechtfertigen können.

Die oben gestellten drei Fragen muß ich demnach auf Grund von zahlreichen eigenen Versuchen mit **nein** beantworten.

Und wie stellt sich nun **Pschorr** zu diesen drei Fragen? **Pschorr** beantwortet diese drei Fragen überhaupt nicht.

Seinen ersten Angriff gegen meine Versuche hat Pschorr aus-

gesprochen, ohne ein einziges Tierexperiment anzuführen. Auf meine kurze Zurückweisung erfolgte keine Antwort. Aber acht Monate nach jenem ersten Angriff sandte Pschorr der Redaktion der Zeitschrift für physiologische Chemie[1]) eine in Gemeinschaft mit Bergell ausgeführte Arbeit ein, in der die Anschauung, das Epiosin wirke lediglich infolge von Methämoglobinbildung narkotisch, von neuem ausgesprochen wird, wobei im ganzen sechs mit Epiosin angestellte Tierversuche mitgeteilt werden.

Und welcher Art sind nun diese Versuche? Pschorr und Bergell teilen keinen einzigen Versuch an Hund oder Kaninchen mit.

Ich betrachte diese Nichtanführung irgend eines Epiosinversuches am Hund oder Kaninchen ohne ausdrückliche Angabe der Gründe, weshalb solche Versuche unterblieben, als vollgültigen Beweis dafür, daß **Pschorr** und **Bergell** nicht imstande waren, meine an diesen Tieren gemachten Beobachtungen als irrtümlich zu erweisen.

Meine Auseinandersetzung mit Pschorr hat damit prinzipiell ihre Erledigung gefunden.

Wenn ich gleichwohl noch weiter auf das, was Pschorr für eine experimentelle Begründung seiner Auffassung der Epiosinwirkung auszugeben sich nicht scheut, in aller Kürze eingehe, so geschieht dies, wie ich ausdrücklich vorausschicke, keineswegs deshalb, weil ich seiner Beweisführung auch nur den geringsten Wert beimesse.

Wie bereits oben gesagt, führen Pschorr und Bergell im ganzen sechs Epiosinversuche an Tieren an. Davon sind zwei Versuche an Fröschen angestellt, an denen sie, ebenso wie ich, eine narkotische Wirkung beobachteten und gleichwohl im Blute spektroskopisch nur Oxyhämoglobin, aber keine Spur von Methämoglobin nachweisen konnten. Also: **Pschorr** und **Bergell** konnten meine Froschversuche mit Epiosin nur bestätigen[2]), hielten es aber nicht für notwendig, dies ausdrücklich auszusprechen.

Die übrigen vier Versuche von Pschorr und Bergell sind an „Warmblütern" ausgeführt, nämlich an einer Maus und drei Vögeln. Der Tenor ihrer Beweisführung ist nun folgen-

1) P. Bergell und R. Pschorr, Über die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXXVIII. (1903.) 16.

2) L. c. S. 35 u. 36. Vers. Nr. XXXV und XXXVIII.

der: Da wir nicht imstande gewesen sind, im lebenden Hund oder Kaninchen nach Epiosininjektion Methämoglobinbildung nachzuweisen, müssen wir irgend ein Tier aufzutreiben suchen, bei denen dies doch vielleicht noch gelingt. Glückt dies wirklich, dann ist es offenbar, daß auch die am Hund und Kaninchen zu beobachtende narkotische Wirkung keine morphiumähnliche war, sondern auf Methämoglobinbildung beruhte! Bedarf diese Art der Beweisführung noch eines Kommentares? Muß noch ausdrücklich gesagt werden, daß irgendein narkotischer Zustand (gleichgültig ob man ihn morphiumähnlich nennen will oder nicht), in dem sich ein Tier befindet, wenn man ihn schon auf Methämoglobinbildung zurückführen will, diese Methämoglobinbildung doch wenigstens in demselben Organismus stattfinden muß, dessen narkotischer Zustand damit erklärt werden soll? Oder sollte es irgend jemand für möglich halten, daß ein Hund oder Kaninchen in einen narkotischen Zustand versetzt werden könnte durch Methämoglobin, das sich in einem Hahn oder sonst einem Vogel vorfindet.

IV. Wirkung des Epiosins auf Mäuse.

Ich schicke zunächst das Protokoll des Mauseversuches von Pschorr und Bergell[1]) voraus.

Maus. Zweimal 0,1 g Epiosin. 14 Minuten nach der ersten subkutanen Injektion (10proz. Lösung) noch keine deutliche Wirkung. Zweite Injektion 4 Minuten darauf, Bewegungen matter. Schmerzempfindung herabgesetzt. Stärkere Reize lösen prompte Reflexe aus. Die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit ist eine weit geringere als bei Pherantbrenchinonsulfosäuren. Nach 6 Minuten kriecht das Tier langsam unter Nachziehen der hinteren Extremitäten. Nach 14 Minuten läßt es sich auf den Rücken legen. Zittern und klonische Zuckungen. Getötet: Herzblut ergibt Methämoglobinämie deutlich.

Was mir bei der Sektion der Versuchsbeschreibung besonders auffiel, war der Mangel einer genaueren Angabe über die Art und Weise, wie das Methämoglobin im Blute der Maus nachgewiesen wurde. Da die Autoren nichts weiter aussagen, als daß sie das Methämoglobin im Herzblut gefunden hätten, so darf man wohl schließen, daß diese Feststellung mit dem Spektroskop gemacht worden ist, denn hätte die geöffnete Mauseleiche sofort jene für das bloße Auge wahrnehmbare, charakteristisch braune Farbe des Blutes

1) L. c. S. 35. Vers. Nr. XXXVI.

und der Organe dargeboten, die niemandem mehr aus dem Gedächtnis schwindet, der je ein mit chlorsaurem Kalium (oder einem ähnlich auf das Blut wirkenden Stoffe) vergiftetes Tier obduziert hat, so hätten die beiden Experimentatoren gewiß nicht versäumt, es nicht nur anzuführen, sondern sogar in gesperrten Lettern drucken zu lassen.

Darin aber, daß bei der ungeheuren Dosis von Epiosin, mit der das kleine Tier geradezu angefüllt worden war, doch nur eine so geringe, erst mit dem Spektroskop nachweisbare Menge von Methämoglobin im Blute gefunden werden konnte, lag für mich das Hauptinteresse dieses Versuches, das mich veranlaßte, ihn zu wiederholen. Denn man überlege sich die Konzentration von Blut und Epiosinlösung, die in dem Mäuseversuch von Pschorr und Bergell aufeinander einwirkten. Sie haben selbst das Gewicht ihrer Maus nicht angegeben. Ich nehme daher das Mittel aus den Gewichten der vier weißen Mäuse, die zu meinen eigenen Versuchen verwendet wurden. Dieses Mittel beträgt 15,52 g. Daraus (durch Division mit 13) berechnet sich für die Blutmenge einer Maus = 1,2 g. Und auf diese Blutmenge ließen Pschorr und Bergell 2 ccm, also beinahe die doppelte Menge einer 10proz. Epiosinlösung einwirken. Sind das nicht Konzentrationsverhältnisse, wie man sie selbst im plumpsten Reagensglasversuche kaum erreichen kann? Noch schlagender wird dies, wenn wir die applizierte Menge des Epiosins auf die Gesamtmenge des Blutfarbstoffes berechnen, die das kleine Tierchen besessen haben mochte. Nehmen wir an, daß das Mäuseblut (genaue Bestimmungen liegen darüber nicht vor) etwa 10 Proz. Blutfarbstoff enthält, so verfügt eine Maus im Durchschnitt über 0,1 g Blutfarbstoff. Pschorr und Bergell haben demnach ihrer Maus doppelt soviel Epiosinchlorid injiziert als sie Blutfarbstoff besaß. Sollte man, da ja das Epiosin in der Tat im Reagensglase Methämoglobinbildung veranlaßt, trotzdem es bekannt ist, daß daraus für eine gleiche Wirkung im lebenden Organismus nichts gefolgert werden darf, nicht doch bei einem derart angestellten Tierversuche die Bildung von Methämoglobin für wahrscheinlicher halten als das Gegenteil?

Wollte man, was bei der bekannten Differenz im Verhalten verschiedener Tiere gegen ein und dasselbe Gift ganz verkehrt wäre, von einem einzigen Versuch an einer Maus Schlüsse auf den Hund ziehen, so ist die allererste Voraussetzung für ein solches Verfahren die, daß die Versuchsbedingungen wenigstens einigermaßen äquivalente sind. Zu den Versuchsbedingungen gehört aber im pharmakologischen Experiment in erster Linie die Dosis

der angewandten Substanz. Berechnet man die von Pschorr und Bergell der Maus injizierte Epiosinmenge auf den Hund, als Durchschnittsgewicht für diesen 7 kg angenommen, so finden wir die ungeheure Zahl von 40 g Epiosinchlorid! Meine Hunde erhielten dagegen nur einige Dezigramme. Diese Zahlen reden eine deutliche Sprache. Da ich einmal beim Rechnen bin, so mag der Vergleich bis zum Menschen fortgeführt werden. Bei einem Durchschnittsgewicht von nur 65 kg berechnet sich aus dem Mäuseversuch von Pschorr und Bergell für den Menschen die ungeure Dosis von 371 g Epiosinchlorid. Was eine solche kolossale Menge von Epiosin (auf einmal einverleibt, wenn dies überhaupt möglich wäre) im menschlichen Organismus für Wirkungen entfalten mag, vielleicht auch die Bildung von gerade noch mit dem Spektroskop nachweisbaren Spuren von Methämoglobin — darüber Betrachtungen oder Experimente anzustellen, hat doch weder theoretisches noch praktisches Interesse.

Ich habe im ganzen vier Versuche an Mäusen ausgeführt, nicht mehr und nicht weniger, und zwar, worauf ich sonst freilich nie verfallen wäre, nach dem Vorgange von Pschorr unter Anwendung ganz ungeheuerlicher Epiosindosen. Meine Versuche an Mäusen hatten alle dasselbe Ergebnis.

Versuch Nr. XV.

Weiße Maus, 16,45 g schwer.

11 h. — m. Injektion von 1 ccm einer 10proz. Lösung von Epiosinchlorid (= 0,1 Epiosinchlorid) unter die Rückenhaut.

11 h. 10 m. Sitzt ruhig da, die Nase auf den Boden des Glases geduckt. Ist ganz entschieden nicht mehr so lebhaft wie vorher. Mit einer Nadel in den Schwanz oder eine Pfote gestochen, zuckt sie zusammen. Aber die Bewegungen sind dabei ungeschickter als zuvor. Einen gewissen Grad von Benommenheit wird man nicht leicht in Abrede stellen können.

11 h. 20 m. Bewegt sich nur schwer und langsam vorwärts. Zieht man sie mit einer Pinzette an einem Ohr in die Höhe, so zappelt sie kaum.

11 h. 30 m. Ich nehme jetzt die Maus aus dem Glase und setze sie frei auf den Tisch, ohne Sorge, daß sie mir entschlüpfen könnte. Sie läuft etwa zwei Körperlängen weit, dann bleibt sie stehen. Heftig in den Schwanz gekniffen, kriecht sie ungeschickt weiter, nicht mit den hastigen Bewegungen, wie man sie an Mäusen zu sehen gewohnt ist, sondern in der phlegmatischen Gangart einer Schildkröte. Sie bleibt dann nach kurzer Wegestrecke stehen, die Schnauze auf die Tischplatte gelegt, den Schwanz lang ausgestreckt. Die Ohrgefäße mit der Lupe betrachtet, zeigen noch deutlich rote Farbe. Auch der Augenhintergrund blitzt noch ebenso rot wie vor dem Versuch.

11 h. 40 m. Sitzt noch an demselben Fleck regungslos da.

11 h. 45 m. Wird auf den Rücken gelegt und bleibt liegen. Es beginnen schwache, klonische Zuckungen der Extremitäten. Die Ohrgefäße, mit der Lupe betrachtet, zeigen noch immer die normale rote Farbe. Ebenso verhält sich die Zunge. Auch die Augen funkeln ebenso rot wie vorher.

11 h. 55 m. Liegt noch ebenso da. Wird, um sie vor Abkühlung zu schützen, auf den Rücken zwischen zwei Wattebäusche gelegt, wo sie ruhig liegen bleibt. Klonische Zuckungen jetzt schwächer. Lid- und Kornealreflex erhalten, aber sehr schwach. Man kann mit dem Nadelhalter den Schwanz zermalmen, es erfolgt keine Reaktion. An der Stelle der Verwundung tritt ein Blutstropfen aus, der die normale hellrote Farbe des Arterienblutes zeigt.

1 h. — m. Das Tier befindet sich noch in demselben Zustand wie vorher. Es wird jetzt der Thorax mit einem Scherenschnitt geöffnet, das Herz abgeschnitten und samt Blut in einem Reagensglas aufgefangen. Die spektroskopische Untersuchung ergab die vollkommene Abwesenheit eines Methämoglobinstreifens. Die Blutprobe im Reagensglase blieb nicht nur einige Stunden, sondern bis zum nächsten Tage stehen. Auch dann konnte mit dem Spektroskop kein Methämoglobin entdeckt werden.

Nach der Entnahme des Herzens wurde die Maus geköpft und der Leib vollkommen geöffnet. Das Blut, sowie sämtliche Organe zeigten normale Farbe, jedenfalls nicht die geringste Bräunung, die auf Anwesenheit von Methämoglobin deutete.

Versuch Nr. XVI.

Weiße Maus, 15,3 g schwer.

4 h. 10 m. Injektion von 1 ccm einer 10proz. Lösung von Epiosinchlorid (= 0,1 Epiosinchlorid) unter die Rückenhaut.

4 h. 15 m. Sitzt mit halbgeschlossenen Augen da, die Nase auf den Boden des Glases gedrückt. Beim Anstoßen, Anfassen mit Pinzette erfolgen träge Bewegungen. Es besteht also schon der Beginn einer narkotischen Wirkung.

4 h. 30 m. Wird jetzt aus dem Glase genommen und frei auf den Tisch gesetzt. In den Schwanz gekniffen, kriecht das Tier langsam vorwärts, bleibt aber bald stehen.

4 h. 45 m. Kann auf den Rücken gelegt werden und bleibt liegen. Es treten schwache klonische Zuckungen an den vorderen Extremitäten auf. Wiederholt in den Schwanz gekniffen, erfolgt entweder nur eine schwache oder gar keine Reaktion. Wird in Watte gepackt und bleibt so liegen bis

5 h. 50 m. Es wird, wie im vorigen Versuch, Herz samt Blut entnommen. Die spektroskopische Untersuchung ergab vollkommene Abwesenheit von Methämoglobin. Auch am nächsten Tage konnte in der Blutprobe mit dem Spektroskop kein Methämoglobinstreifen entdeckt werden.

Nach Herausnahme des Herzens wurde der Kopf abgeschnitten und

das Tier obduziert. Blut und Organe zeigten keine Farbenveränderung, die auf Anwesenheit von Methämoglobin hätte deuten können.

In den beiden beschriebenen Versuchen erhielten die Mäuse 0,1 Epiosinchlorid, also die Hälfte der von Pschorr und Bergell ihrer Maus applizierten Dose.

In den beiden folgenden Versuchen erhielten die Mäuse 0,2 Epiosinchlorid.

Versuch Nr. XVII.

Weiße Maus, 14,15 g schwer.

10 h. 40 m. Injektion von 1 ccm einer 10 proz. Epiosinchloridlösung (= 0,1 Epiosinchlorid) unter die Rückenhaut.

11 h. — m. Sitzt mit niedergeduckter Nase da. Ist garnicht mehr schreckhaft. Nähert man der Maus einen Gegenstand oder berührt sie, so entschließt sie sich nur sehr langsam, die Flucht zu ergreifen.

11 h. 05 m. Wird jetzt frei auf die Tischplatte gesetzt. Es besteht keine Befürchtung, daß sie entwischen könnte.

11 h. 20 m. Liegt in Watte verpackt auf dem Rücken. Sticht man mit Nadeln in den Schwanz, so erfolgt eine ganz schwache Zuckung. Das Tier bleibt aber ruhig liegen. Augen halb geschlossen. Zunge und Ohrgefäße schön rot. Ebenso Augenhintergrund.

Klonische Zuckungen werden bei diesem Tiere garnicht beobachtet.

11 h. 45 m. Noch 1 ccm der 10 proz. Epiosinlösung injiziert. Hat jetzt im ganzen 0,2 Epiosinchlorid erhalten. Auch jetzt treten keine klonischen Zuckungen auf.

12 h. — m. Herz samt Blut wie in den vorigen Versuchen herausgenommen. Bei spektroskopischer Untersuchung zeigte sich nicht die geringste Andeutung eines Methämoglobinstreifens, auch nach stundenlangem Stehen der Blutprobe nicht.

Obduktionsbefund des geköpften Tieres wie in den vorhergehenden Versuchen.

Versuch Nr. XVIII.

Weiße Maus, 16,25 g schwer.

Bekam je 0,1 Epiosinchlorid (in 10 proz. wässeriger Lösung) unter die Rückenhaut injiziert und zwar zweimal innerhalb eines Zeitraumes von 18 Minuten, genau wie in dem Versuch von Pschorr und Bergell. Die Wirkung war im großen und ganzen dieselbe wie bei den anderen Mäusen. Doch soll nicht verschwiegen werden, daß die narkotische Wirkung in diesem Falle keinen so hohen Grad wie in den übrigen Experimenten erreichte, wahrscheinlich infolge der kürzeren Dauer des Versuches. Aber natürlich konnte das Tier ebenfalls frei auf die Tischplatte gesetzt werden, ohne daß ein Entwischen zu befürchten war.

5 h. 25 m. Erste Injektion von 0,1 Epiosinchlorid.

5 h. 43 m. Zweite Injektion von 0,1 Epiosinchlorid.

5 h. 58 m. Entnahme des Herzens samt Blut wie in den übrigen Versuchen. In der Blutprobe ist mit dem Spektroskop kein Methämoglobinstreifen zu entdecken. Auch nach stundenlangem Stehen nicht. Die Obduktion des geköpften Tieres



läßt bei dem Anblick des Blutes und der Organe nicht den geringsten Verdacht auf Anwesenheit von Methämoglobin aufkommen[1]).

Bei dem diametralen Gegensatz, in dem das Ergebnis meiner vier Mäuseversuche zu dem des einen Versuches von Pschorr und Bergell sich befindet, wäre es sehr wünschenswert gewesen, zu wissen, wie viele Versuche diese beiden Autoren im ganzen angestellt haben und wie viele davon ein anderes Resultat ergeben hatten, als dieser eine, den sie der Mitteilung für wert erachtet haben. Daß es sich aber in dem Befund dieses allein dastehenden Versuches von Pschorr und Bergell im besten Falle nur um ein vereinzeltes Vorkommnis handeln kann, das (um von einer Übertragung auf andere Tiere ganz und gar zu schweigen) selbst in einer Versuchsanordnung wie der angewandten, geschweige denn bei einer solchen, wie sie allein für pharmakologische Deduktionen in Anwendung kommen dürfte, keine Verallgemeinerung der Epiosinwirkung selbst nur für Mäuse zulassen würde, scheint mir auf der Hand zu liegen.

Nun bin ich aber überdies imstande zu zeigen, daß Pschorr und Bergell wahrscheinlich das Opfer eines groben Beobachtungsfehlers geworden sind. Ich hatte nämlich an die Möglichkeit gedacht, daß bei diesen riesengroßen Epiosindosen in dem Kadaver der Mäuse noch post mortem eine Methämoglobinbildung eintreten und dies zu Täuschungen Anlaß bieten könnte. Es wurden daher die Mäuseleichen noch eine Weile, bis etwa eine Stunde nach der Tötung, liegen gelassen, und dann die Färbung von Blut und Organen festgestellt. Dabei fand sich in keinem Falle eine mit bloßem Auge wahrnehmbare (spektroskopische Untersuchung wurde nicht vorgenommen) Veränderung, die zur Vermutung auf Anwesenheit von Methämoglobin berechtigt hätte.

Allein im dritten Mäuseexperiment (Versuch Nr. 5) wurde folgende interessante Wahrnehmung gemacht. Als ich nämlich den in einer Porzellanschale liegenden Mäusekadaver nach einiger Zeit wieder betrachtete, hatten einige Blutstropfen, die bei der Öffnung und der Köpfung des Tieres an den Rand der Schale gespritzt waren, noch die unveränderte hellrote Farbe. Dagegen zeigte eine kleine Blutlache, die den Rücken des Tieres berührte, jene braune

1) Herr Geheimrat Harnack und mein Kollege am hiesigen Institut, Herr Dr. Fuld, nahmen auf meine Einladung mit liebenswürdigstem Interesse an meinen sämtlichen Versuchen mit Mäusen teil. Beide überzeugten sich von dem frappanten Widerspruch, den meine Feststellungen zu den Angaben von Pschorr und Bergell darboten.

Farbe, die schon dem unbewaffneten Auge die Anwesenheit von Methämoglobin verrät. Die Ursache dieser Erscheinung wurde alsbald offenbar, als ich den Körper des Tieres umwandte. Dabei konnte man nämlich feststellen, daß von dem Scherenschnitt, der den Kopf vom Rumpfe getrennt hatte, auch die ausgedehnte Infiltration getroffen worden war, die von der Injektionsstelle aus, was bei der unerhört großen Menge der Giftlösung nicht zu verwundern, in weitem Umkreise sich unter der Rückenhaut ausgebreitet hatte. Man sah nun aus der sulzig infiltrierten Schnittfläche von dem vermutlich noch recht beträchtlichen Rest der nicht vollkommen resorbierten Injektionsflüssigkeit Tropfen für Tropfen heraustreten und sich mit dem an der Wundfläche von Kopf und Hals hervorsickerndem Blute vermischen. Auf diese Weise kam nicht nur eine postmortale, sondern auch eine extravasculäre Reaktion des Epiosins auf das Blut zustande und zwar unter Konzentrationsverhältnissen, wie sie kaum der roheste Reagensglasversuch vor Augen führen konnte.

Es ist nun leicht zu begreifen, wie man auf diese Weise auch im Blute lebender Hunde (oder Kaninchen) die Anwesenheit von Methämoglobin ganz leicht demonstrieren könnte. Man braucht nur dafür zu sorgen, auf einer Wundfläche, wie man sie z. B. beim Bloßlegen eines Gefäßes zur Injektion oder zur Anstellung eines Blutdruckversuches vor sich hat, von einer konzentrierten Epiosinlösung eine hinreichend große Menge darauf fließen zu lassen, was bei einiger Ungeschicklichkeit auch ganz absichtslos geschehen könnte, und man würde dann vor seinen Augen, auch ohne erst das Spektroskop zu Hilfe nehmen zu müssen, die schönste Methämoglobinreaktion sich vollziehen sehen. Aber freilich wäre diese Methämoglobinbildung nicht innerhalb des kreisenden Blutes vor sich gegangen und man wäre nicht berechtigt, sie als Ursache irgendeiner Allgemeinwirkung des Epiosins anzusehen.

Was man aus diesen nach Pschorr und Bergells zwar nicht als mustergültig zu bezeichnenden Methodik an Mäusen angestellten Versuchen lernen kann, ist nicht neu, dürfte aber bisher noch nicht in so verblüffender Deutlichkeit demonstriert worden sein. Nämlich: Ein im Reagensglase den Blutfarbstoff unter Methämoglobinbildung zersetzendes Gift kann sich innerhalb des kreisenden Blutes eines lebenden Organismus vollkommen indifferent gegen den Blutfarbstoff verhalten, selbst wenn die injizierte Gift-

menge doppelt so groß ist als die zur Verfügung stehende Gesamtmenge des Blutfarbstoffes.

V. Wirkung des Epiosins auf Vögel.

Von den vier Versuchen an „Warmblütern", die Pschorr und Bergell im ganzen in der Lage sind als Stütze ihrer Anschauung beizubringen, die von mir an Hunden (und Kaninchen) experimentell bewiesene narkotische Wirkung des Epiosins beruhe lediglich auf einer Methämoglobinbildung, bleiben nach Kritik des äußerst interessanten Mäuseversuches noch drei übrig. Diese drei „Warmblüter"-Versuche sind alle an Vögeln angestellt.

Einer dieser Versuche an Vögeln ist an einer Taube [1]) ausgeführt. Nach subkutaner Injektion von 0,1 Epiosinchlorid in 10proz. Lösung stellten sich deutliche Zeichen einer narkotischen Wirkung ein, mühsame Bewegungen, Störungen des Gleichgewichts usw. Dabei traten aber auch noch andere Symptome auf, Erbrechen und blutige Defäkation. Nach 70 Minuten hatte sich das Tier etwas erholt, befand sich aber noch an den folgenden Tagen in einem krankhaften Zustand. Am dritten Tage war die Taube tot. Den Schluß der Versuchsbeschreibung bildet die kurze Mitteilung: „Methämoglobinämie leicht nachweisbar". Da über die Art, wie dieser Nachweis geschah, nichts ausgesagt wird, dürfte die Blutveränderung wohl nur mit dem Spektroskop erkennbar, also jedenfalls nicht sehr hochgradig gewesen sein.

Da die Autoren ferner nicht mitteilen, wie viele Taubenversuche sie mit Epiosin überhaupt angestellt haben, und in wie vielen dabei Methämoglobinbildung beobachtet werden konnte und in wie vielen nicht, scheint mir die Vermutung nicht allzu kühn, der angeführte Taubenversuch möchte, was die Methämoglobinbildung betrifft, der einzige in seiner Art gewesen sein.

Als Schlußstein ihres experimentellen Beweismaterials führen Pschorr und Bergell zwei Versuche an Hähnen [2]) an, die ich im folgenden wörtlich wiedergeben will.

Erster Hahnversuch von Pschorr und Bergell [3]).

Hahn. 0,2 Epiosinchlorid, subkutan. Junges Tier. Kamm rot. 25 Minuten p. i. Kamm dunkler, Tier müder, läuft langsamer. Sensibilität erhalten. 35 Minuten p. i. Kamm dunkelblau. Tier sitzt still, scheint

1) L. c. S. 36. Vers. Nr. XXXVII.
2) L. c. S. 36. Vers. Nr. XL und LVI.
3) L. c. S. 36. Vers. Nr. XL.

schläfrig. Reflexerregbarkeit herabgesetzt. Keine ausgesprochene analgetische Wirkung. Kammschnittblut: Methämoglobin.

Später Defäkation, einmal blutig. Freßunlust. Der leicht soporöse Zustand dauert tagelang an. Tier bleibt am Leben.

Zweiter Hahnversuch von Pschorr und Bergell[1]).

Ein mit 0,2 g salzsaures Epiosin subkutan vergifteter Hahn zeigt noch nach 4 Tagen Verfärbung des Kammes. Einige Tropfen des Kammschnittblutes zeigen Methämoglobinämie spektroskopisch.

Ohne mich in eine nähere Besprechung dieser beiden Versuche einzulassen, begnüge ich mich damit, meine eigenen Beobachtungen an einem mit Epiosin vergifteten Hahn mitzuteilen.

Versuch Nr. XIX.

Junger Hahn mit prachtvollem rotem, aufrechtstehendem, glänzendem Kamm.

5 h. 05 m. Subkutane Injektion von 0,2 Epiosinlösung in 10proz. Lösung.

5 h. 35 m. Noch immer keine Wirkung wahrzunehmen. Vielleicht ist das Tier etwas ruhiger und etwas leichter zu ergreifen, als vor der Injektion. Ich möchte mich aber nicht getrauen, mit Bestimmtheit von einer narkotischen Wirkung zu sprechen[2]). Im übrigen ist am Tier kein Symptom, rein gar keines wahrzunehmen. Der Kamm erstrahlt in prachtvollem Rot wie vorher. Eine Probe des durch einen Messerschnitt in den Kamm gewonnenen Blutes ist schön rot gefärbt und läßt mit dem Spektroskop **nicht die geringste** Spur eines Methämoglobinstreifens erkennen[3]).

6 h. 30 m. Hahn ebenso munter wie vorher. Kamm prachtvoll rot, ohne die geringste Veränderung. In einer zweiten Blutprobe, dem Kamm durch einen Messerschnitt entnommen, kann mit dem Spektroskop **kein** Methämoglobinstreifen wahrgenommen werden.

Den ganzen Nachmittag und Abend befindet sich das Tier munter, ebenso die folgenden Tage. Sein Kamm erfreut den Beschauer stets von neuem durch seine ganz besonders auffallend glänzendrote Farbe. Auch im übrigen ist nicht das geringste Vergiftungssymptom wahrzunehmen.

Ohne in den Fehler zu verfallen, aus einem einzigen Versuch am Hahn alles erschließen zu wollen, was Epiosin in dem Organismus

1) L. c. S. 36. Vers. LVI.

2) Daß die angewandte Dosis des Epiosins sich in dieser Hinsicht so gut wie vollkommen wirkungslos erwies, konnte mich bei der bekannten Renitenz der Hähne gegen die narkotische Wirkung des Morphins und der, wie aus den Versuchen an Hunden zu ersehen, geringeren narkotischen Kraft des Epiosins, nicht im geringsten überraschen.

3) Ebensowenig wie mir gelang es Herrn Geheimrat Harnack und Herrn Dr. Fuld, in dieser wie in der zweiten Blutprobe mit dem Spektroskop einen Methämoglobinstreifen wahrzunehmen.



dieses Vogels eventuell einmal zu vollbringen vermag, so kann das doch wenigstens mit voller Bestimmtheit ausgesagt werden, daß das Epiosin in der angewandten Dosis für Hähne eine sehr harmlose Substanz ist und jedenfalls kein heftiges Blutgift, das durch Methämoglobinbildung schwere Vergiftungssymptome hervorzurufen imstande ist.

Meine Beobachtungen stehen im schroffen Gegensatz zu den Angaben von Pschorr und Bergell. Während ich aber die abweichenden Ergebnisse dieser Autoren bei den Mäuseversuchen auf einen schweren Beobachtungsfehler zurückführen konnte, bin ich bei den Versuchen an Hähnen nicht in der gleichen Lage. Es bleibt mir nur eine Vermutung übrig, nämlich die, daß das von Pschorr und Bergell angewandte Epiosinpräparat nicht frei von Verunreinigungen war. Ich selbst habe mich von der Reinheit meines in den früher wie in den hier mitgeteilten Tierversuchen angewandten Epiosins überzeugt, was bei einer Substanz, die leicht kristallisiert und einen konstanten Schmelzpunkt besitzt, so außerordentlich einfach ist. Das Epiosin kann in verschiedener Weise synthetisch dargestellt werden. Wie Pschorr und Bergell es gewonnen und wie sie sich von seiner Reinheit überzeugt haben, geben sie nicht an. Und doch waren sie hierzu um so mehr verpflichtet, als sie aus den möglicherweise von den meinigen differierenden Beobachtungsresultaten heftige Vorwürfe gegen meine eigenen Angaben herzuleiten gedachten.

Ich bin am Schluß meiner Darstellung der bisher gefundenen Wirkungen des Epiosins und der teils theoretischen, teils experimentellen Kritik der Versuche von Pschorr und Bergell, die sich zu dem Ausspruch berechtigt fühlten [1]):

„Im vorliegenden Falle ist jedenfalls gerade beim Epiosin die von **Vahlen** übersehene Methämoglobinämie in dem Maße vorhanden, daß sie zur Erklärung der geringfügigen narkotischen Wirkung allein ausreicht. Entgegen den Einwendungen von **Vahlen**, daß bei zwei in dieser Beziehung an einem Hunde und an einem Kaninchen mit je 0,2 Epiosinchlorhydrat angestellten Versuchen sich Methämoglobin nicht habe nachweisen lassen, müssen wir darauf hinweisen, daß dieser Nachweis **bei jedem unserer Fälle an Warmblütern** [2]) gelang."

1) L. c. S. 31.

2) Eine Maus, eine Taube und zwei Hähne.

Ich fasse dagegen die Summe meiner Beobachtungen und Überlegungen in dem Satz zusammen:

Pschorr und **Bergell** ist es nach achtmonatlichen Bemühungen nicht gelungen, auch nur den leisesten Schimmer eines Beweises für die Behauptung, die narkotische Wirkung des Epiosins beruhe auf Methämoglobinbildung, zu erbringen.

VI. Über „Morphigeninsulfosäure".

In meiner Arbeit: „Über die chemische Konstitution des Morphins usw." war der Ausgangspunkt vieler chemischer Experimente und Versuche an Tieren das salzsaure Salz des von mir zuerst dargestellten 9-Amino-10-Oxyphenanthrens, das ich wegen seiner Beziehungen zu Substanzen mit morphiumähnlicher Wirkung als Morphigenin bezeichnet habe.

C.OH

C.NH_2

Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Morphigenin in verschiedenen relativen Mengenverhältnissen, bei verschiedenen Temperaturen und bei verschiedener Dauer der Einwirkung erhielt ich Produkte von zum Teil mehr oder weniger deutlich morphiumähnlicher Wirkung. Doch gelang es mir nicht, wie in meiner Arbeit auch ausdrücklich angegeben ist, die wirksamen Substanzen in reinem Zustand zu isolieren. Ich bezeichnete aber die zu den Tierversuchen angewandten Reaktionsprodukte mit aller Reserve als Morphigeninsulfosäuren.

Die diesbezüglichen Stellen meiner Abhandlung lauten:

Seite 386: „Ich versuchte daher durch Variation der angewandten Schwefelsäuremengen und der einwirkenden Temperatur beständigere Verbindungen zu erhalten. Aber zahllose Bemühungen nach dieser Richtung lieferten zwar Reaktionsprodukte von eigentümlicher Wirkung, aber in keinem Falle gelang es, die wirksame Substanz in reinem und unveränderlichem Zustande und konstanter Wirkung zu isolieren."

„Aus der großen Zahl diesbezüglicher Versuche sei eine Reihe mitgeteilt, in welchen weiter nicht individualisierbare Stoffe entstanden, welche unzweideutige, morphiumähnliche Wirkung aufwiesen.“

Und am Schlusse des ganzen Abschnittes, Seite 395, lautet es: „Die Zahl der angeführten Versuche könnte durch Anführung weiterer Protokolle aus meinen Versuchsjournalen vergrößert werden. Sie wird aber genügen, um die Berechtigung des Schlusses wahrscheinlich zu machen, daß durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf das Morphigeninchlorid Produkte von mehr oder weniger deutlich morphiumähnlicher Wirkung gebildet werden. Vermutlich handelt es sich um isomere Mono-Di-usw.-Sulfosäuren, die sowohl in der Qualität als auch in der Intensität ihrer Wirkung voneinander differieren und deren Trennung und Reindarstellung auf große Schwierigkeiten stößt.“

Wie schon gesagt, waren die Sulfurierungsprodukte des Morphigenins in verschiedener Weise gewonnen worden und hatten dementsprechend auch verschiedene Eigenschaften. Entweder wurde die Sulfurierung vorgenommen durch Erhitzen von Morphigenin mit der 5fachen Menge konzentrierter Schwefelsäure auf 150—160° oder mit der 6fachen Menge konzentrierter Schwefelsäure auf 140° oder bloß bei Wassertemperatur usw. Ebenso wechselte die Dauer der Erhitzung. Auch die Isolierung der Sulfurierungsprodukte war in den einzelnen Fällen eine verschiedene. In den einen Versuchen waren sie in Wasser schwer löslich oder fast unlöslich. Sie konnten daher durch Waschen mit Wasser von dem größten Teil der Schwefelsäure befreit werden. In anderen Experimenten waren die zu den Tierversuchen dienenden Sulfurierungsprodukte in Wasser leicht löslich und wurden durch Sättigung mit Kochsalz isoliert. In einigen Fällen wurde der Kochsalzniederschlag wieder in Wasser gelöst und aus dieser Lösung durch Bleiessig ein unlösliches Bleisalz dargestellt, durch dessen Zerlegung mit Schwefelwasserstoff das wirksame Produkt gewonnen wurde. Auch die Barytsalze der erhaltenen Sulfurierungsprodukte waren in Wasser bald löslich, bald unlöslich.

Der Vorwurf, den Pschorr sowohl bei seinem ersten Angriff wie acht Monate später in der mit Bergell verfaßten Abhandlung meinen Studien über „Morphigeninsulfosäure“ macht, hat eine rein chemische und eine pharmakologische Seite.

In chemischer Hinsicht behauptet Pschorr mit der ihm eigentümlichen Kürze und Bündigkeit, was ich (mit aller Reserve) als

„Morphigeninsulfosäure" bezeichnet habe, sei nichts anderes als Phenanthrenchinonsulfosäure gewesen.

Man sieht sich in seinen beiden Abhandlungen vergeblich nach einem Beweis für diese Behauptung um. Weder gibt er genau an, welche von meinen verschiedenen Sulfurierungsmethoden er angewandt, noch auf welche Weise er Phenanthrenchinonsulfosäure aus dem Reaktionsprodukt isoliert hat, wie er denn auch keine einzige Analyse[2]) anführt. In der Arbeit mit Bergell werden die zu den Tierversuchen verwandten Produkte einfach bezeichnet als „Morphigeninsulfosäure nach Vahlen". Daß dies aber keine eindeutige Bezeichnung ist, geht aus dem oben Gesagten doch wohl zur Genüge hervor.

Entsprechend den verschiedenen Darstellungsweisen, waren auch die physiologischen Wirkungen meiner Morphigeninsulfurierungsprodukte nichts weniger als gleichartig.

Man kann die in meiner Arbeit mitgeteilten Tierversuche mit „Morphigeninsulfosäure" in 3 Gruppen teilen:

1. Experimente, in denen eine narkotische Wirkung beobachtet wurde, ohne eine gleichzeitige, mit bloßem Auge wahrnehmbare Blutveränderung.

2. Solche, in denen eine narkotische Wirkung festgestellt wurde, die begleitet (aber wohl kaum verursacht) war von einer Veränderung des Blutstoffes.

3. Wird ein Versuch angeführt, in dem sich ein Sulfurierungsprodukt im Reagensglase als methämoglobinbildend erwies, gleichwohl aber weder eine narkotische noch überhaupt irgendeine Wirkung auf das lebende Tier besaß.

Diese Versuchsergebnisse rechtfertigten doch wohl meine Vermutung, daß durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Morphigenin sowohl Produkte von narkotischer wie von methämoglobinbildender Wirkung entstanden. Daher war mein Bestreben darauf gerichtet, durch Abänderung des Sulfurierungsverfahrens eine Methode aufzufinden, durch die allein oder doch hauptsächlich die narkotischen Gifte gebildet wurden. Dies ist mir, wie ich selbst ausdrücklich mitteilte, nicht gelungen. Aber Pschorr ist dies innerhalb acht Monaten auch nicht geglückt.

Pschorrs Vorwürfe gegen meine „Morphigeninsulfosäure" haben,

---

1) Nichtsdestoweniger ist in der Abhandlung von Pschorr und Bergell S. 31 zu lesen: „Die Unzulänglichkeit der von Vahlen aufgestellten Folgerungen wurde bereits zum Teil von dem einen von uns an anderer Stelle auf rein chemisch-analytischem Wege nachgewiesen!"



wie schon gesagt, außer einer chemischen auch noch eine pharmakologische Seite, die freilich mit der Erledigung der ersteren gegenstandslos geworden ist.

Pschorr behauptete in seinem ersten Angriff: 1) meine „Morphigeninsulfosäure“ sei weiter nichts als Phenanthrenchinonsulfosäure; 2. meine „Morphigeninsulfosäure“ habe daher die Wirkung der Phenanthrenchinonsulfosäure, diese wirke aber nur methämoglobinbildend, somit sei ich in meiner Beobachtung einer narkotischen Wirkung auf das gröbste getäuscht worden.

Jeder, der die kurze Angabe Pschorrs las, mußte glauben, er hätte eine Wirkung der „Morphigeninsulfosäure“ auf das Blut erst entdeckt, die mir vollkommen entgangen wäre. Daß dem nicht so ist, brauche ich nicht noch einmal auseinanderzusetzen.

Ich glaubte nun, daß wenigstens diese Angabe Pschorrs, Phenanthrenchinonsulfosäure (fälschlich als „Morphigeninsulfosäure Vahlen“ bezeichnet) wirke methämoglobinbildend, richtig sei. Es war nicht unmöglich, daß dadurch die Wirkung auf das Blut einiger meiner Morphigeninsulfurierungsprodukte ihre Erklärung gefunden hätte.

Nun findet sich aber in der Arbeit von Pschorr und Bergell als einziger experimenteller Beleg dafür, daß ihre „Morphigeninsulfosäure nach Vahlen“ ein starkes Blutgift sei, nur ein Versuch an einem Hahn angeführt, in dessen Kammschnittblut Methämoglobin spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Man vergleiche dagegen einige meiner Versuche mit „Morphigeninsulfosäure“, in denen das Blut des lebenden Tieres schon für das bloße Auge eine deutliche braune Farbe darbot.

Da nach allem, was ich gesagt habe, Pschorr und Bergells Tierversuche mit ihrer „Morphigensulfosäure nach Vahlen“ gar keine Beziehung zu irgendwelchen Angaben von meiner Seite haben, so verzichte ich auf ihre weitere Besprechung. Ich kann mir aber nicht versagen, darauf hinzuweisen, daß auch diese Versuche, abgesehen von dem bereits erwähnten Hahn, nur an Mäusen, als wichtigsten Vertretern der „Warmblüter“, angestellt worden sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit fasse ich in folgende Sätze zusammen:

1. Die von mir gegebene Beschreibung der morphiumähnlichen Wirkung des Epiosins wird durch neue Versuche auf das Unzweideutigste bestätigt.

2. Es ist Pschorr bisher nicht gelungen, irgendeine Angabe in meiner ersten Abhandlung, mag es sich um eine chemische Feststellung oder um eine Beobachtung an Tieren handeln, als unrichtig zu erweisen.



VIII.

Aus der medizinischen Klinik in Tübingen.

Weitere Beobachtungen über die hämolytische Fähigkeit des Peptonblutes.

Von

W. Pfeiffer.

Bei den Untersuchungen von Hewlett[1]) hatte sich ergeben, daß durch die Einspritzung von käuflichen Peptonpräparaten[2]) gleichzeitig mit der Gerinnungsfähigkeit des Hundeblutes seine Fähigkeit, Bakterien abzutöten, sowie fremde Erythrozyten aufzulösen, beeinträchtigt wird. Es trat nun die Frage auf, ob und wie weit die Veränderungen der genannten verschiedenen Funktionen aneinander gebunden sind.

Weder für die bakteriolytischen noch für die hämolytischen Prozesse, noch endlich für die Erscheinungen der Gerinnung ist man über die in Betracht kommenden chemischen und morphologischen Vorgänge im Klaren.

Läßt sich nun nachweisen, daß die genannten drei Funktionen des Blutes, welche an sich nichts miteinander zu tun haben, durch bestimmte Einwirkungen immer und unter allen Umständen im gleichen Sinne verändert werden, so liegt die Annahme nahe, daß die in Betracht kommenden Vorgänge ihrer chemischen Natur nach gewisse gemeinsame Züge aufweisen.

Deswegen wurde ich von Herrn Prof. Krehl aufgefordert, zu untersuchen, ob die Gerinnung und die hämolytische Fähigkeit des Blutes sich immer im gleichen Sinne verändern. Wie bekannt, setzt die Einspritzung käuflicher Peptonpräparate in den Kreislauf des Kaninchens die Gerinnungsfähigkeit seines Blutes keinesfalls in annähernd der gleichen Weise herab, wie beim Hund.

---

1) Hewlett, dieses Archiv. Bd. XLIX. 1903. S. 307.

2) Vgl. Pick und Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 31. S. 235.

Die Angaben der Literatur über die Einwirkung von intravenös injizierten Peptonlösungen auf das Kaninchenblut lauten verschieden.

Grosjean[1]) fand beim Kaninchen eine Verlängerung der Gerinnungszeit nach Einspritzung von Propepton. Gley[2]) konnte mit Propepton am Kaninchen zuweilen einen schädigenden Einfluß auf die Gerinnung konstatieren. Doch waren sehr große Gaben ererforderlich, und in der Regel erfolgt der Tod des Tieres früher als sich die Einwirkung auf die Gerinnung bemerkbar macht. Dem gegenüber fanden Spiro und E. P. Pick[3]) in einer sehr sorgfältigen Untersuchungsreihe, daß alle diejenigen Eiweißspaltungsprodukte, welche beim Hunde die Gerinnung aufheben, beim Kaninchen eine Beförderung desselben hervorrufen.

Nun sind allerdings hämolytische Versuche an Kaninchen deswegen nicht ohne weiteres ausführbar, weil nach den Mitteilungen von Gürber[4]) das Serum des Kaninchens die Erythrozyten keiner einzigen andern Tierart aufzulösen imstande ist. Dies gilt zwar nicht streng. Aber unter allen Umständen hat das Kaninchenblut in der Regel nur eine geringe hämolytische Kraft und diese sehr unregelmäßig. Diese Schwierigkeit konnte man indessen dadurch umgehen, daß man Kaninchen künstlich hämolytisch machte. Wir haben hierfür eine Reihe von Kaninchen teils mit Rinderblut, teils mit Meerschweinblut intraperitoneal behandelt. Nach 14 Tagen (4 Injektionen mit 5—10 ccm Blut) waren die Tiere hämolytisch für die betreffende Blutart.

Man stellt mit 0,9 proz. NaCl-Lösung eine 5 proz. Blutaufschwemmung von defibrinierten Kalbsblut her, und wäscht die Erythrozyten mehrmals auf der Zentrifuge aus. Von dieser Aufschwemmung wird 1 ccm mit 0,1 bez. 0,05 ccm Blutserum der mit jenen Blutscheiben vorbehandelten Kaninchen versetzt. Diese Mischungen läßt man 2 Stunden in Thermostaten bei 37° verweilen. Dann tritt für beide angegebenen Konzentrationen des Serums noch starke Hämolyse ein.

Es wurden dann diese hämolytisch gemachten Kaninchen mit Pepton intravenös in der gleichen Weise vergiftet wie die Hunde, mit Dosen von 0,5—1,0 g Wittepepton pro Kilo Tier. Irgendwelcher deutliche Einfluß auf die Gerinnungszeit war nicht auf-

---

1) Grosjeau, Alfred, Travaux du laboratoire de Léon Frédéricq I. IV. Liège. 1892. Zit. noch Malys Jahresbericht. 23. 1893. S. 146.

2) Gley, E., Compt. rend. de la soc. de biolog. 48. S. 658. Zit. noch Malys Jahresbericht. 26. 1896. S. 202.

3) K. Spiro und E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 31. S. 235.

4) Gürber, Zur Kenntnis der Chemie und Physiologie des Blutserums. Aus „Beiträge zur Physiologie“, Festschr. f. A. Fick. Braunschweig 1899. S. 123.

zufinden. Einige Male hatten wir den Eindruck, daß beim Kaninchen durch Pepton die Gerinnungszeit des Blutes nicht nur nicht verlängert, sondern eher noch verkürzt wird[1]). Doch waren die Unterschiede unter allen Umständen nur gering. Wir möchten keinen Wert auf diese Befunde legen, weil man mit der Verwertung von geringen Differenzen der Gerinnungszeit erfahrungsgemäß vorsichtig sein muß.

Den Kaninchen wurde vor und nach der Peptonvergiftung Blut entnommen, dann in der üblichen Weise Serum durch Zentrifugierung des geschlagenen Blutes gewonnen. Das Serum des Kaninchens nach der Vergiftung hatte in den verschiedensten Verdünnungen nie irgendwelchen geringeren Einfluß auf die Erythrozyten der betreffenden empfindlichen Blutart, als das Normalserum.

Wir ließen die gleichen Mengen von normalen Serum und Peptonserum der vorbehandelten Kaninchen auf 5 proz. Aufschwemmung von defibrinierten Kalbsblut 2 Stunden lang im Thermostaten bei 37° einwirken. Darauf werden die einzelnen Glasröhren umgeschüttelt und in den Eisschrank gestellt, bis sich die körperlichen Elemente zu Boden gesetzt haben. Nach der Farbentönung der darüber befindlichen klaren Flüssigkeitsschicht wird die Stärke der Hämolyse bemessen. Wir fanden dieselbe in den entsprechenden Röhrchen gleich; auch bei den stärksten Graden der Vergiftung traten irgendwelche Unterschiede nicht zutage.

Da das Ergebnis in 6 nacheinander ausgeführten untereinander vollkommen übereinstimmenden Versuchen genau das gleiche war, da auch nicht eine einzige gegenteilige Erfahrung vorlag, so dürfte als sichergestellt anzusehen sein, daß bei Kaninchen, an denen die Injektion käuflicher Peptonpräparate eine Verlängerung der Gerinnungszeit nicht hervorruft, auch jeder Einfluß der Vergiftung auf die hämolytische Wirkung des Blutes fehlt.

Wie bekannt, wird am Hund durch die Peptoneinspritzung die Zahl der Leukozyten im kreisenden Blut stark herabgesetzt. Bei Kaninchen tritt eine Verminderung der weißen Blutzellen ebenfalls ein. Doch beträgt dieselbe nur ca. 25 Proz., ist also nicht entfernt der Verminderung beim Hund gleichzusetzen.

Das Verhalten des Blutdrucks konnten wir leider nicht genau untersuchen, weil der Klinik vorerst noch ein Kymographion fehlt. Indessen zwei Urteile kann man aus der Befühlung der Arterie und der Beobachtung des ausfließenden Blutes abgeben: es findet unter der Einwirkung des Peptons eine Herabsetzung des Blutdruckes statt. Dieselbe erreicht aber nicht entfernt die gleichen Grade wie beim Hunde.

---

1) Vgl. Pick und Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 31. S. 235.

Wir haben dann noch die Verhältnisse bei Vögeln zu untersuchen begonnen. Durch Delezeune[1]) wissen wir jetzt, daß Vogelblut spontan schwer gerinnt, sofern man es bei der Gewinnung vor der Berührung mit Gewebesaft schützt, und zwar in dem Maße schwer gerinnt, wie es rein gewonnen wird. Diese Tatsache ist seitdem vielfach bestätigt worden. Über die Wirkung von Pepton auf Vogelblut fanden wir außer einer kurzen Angabe von Delezeune[2]), daß die Vögel gleich wie der Hund für Peptonwirkung empfindlich seien, eine ausführliche Beschreibung bei Spangaro[3]). Nach Versuchen dieses Forschers tritt bei gefütterten Vögeln (Enten, Hühner, Tauben) durch intravaskuläre Einspritzung von Pepton keine Hemmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ein. Im Hungerzustande dagegen fand Spangaro einen deutlichen hemmenden Einfluß auf die Gerinnung; ja sogar Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes wurde in manchen Fällen beobachtet.

Wir haben nach mehreren Versuchen darauf verzichtet, am Vogel den Einfluß der Peptoninjektion auf die Blutgerinnung festzustellen. Gelingt es nach Delezeune's Vorschriften, Vogelblut aus dem Gefäß mittelst einer absolut reinen Glaskanüle direkt in gereinigte Zentrifugengläser fließen zu lassen, so bleibt das Plasma dann längere Zeit ungeronnen. Kommt andererseits Gewebssaft in größeren Mengen zum Blut bei seiner Entnahme aus den Gefäßen hinzu, so gerinnt es außerordentlich schnell. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es zahlreiche Übergänge, und in all diesen Fällen läßt sich als das maßgebende Moment, die Art der Blutentnahme, d. h. die Zumischung von Gewebsbestandteilen ansehen. Unter diesen Umständen erscheint es uns vorerst unmöglich, den Einfluß eines Giftes auf die Blutgerinnung am Vogel mit Sicherheit festzustellen.

Sollen wir ein annäherndes Urteil abgeben, so hatten wir manchmal den Eindruck, als ob beim Ausschlagen des Fibrins aus dem Vogelblut, die Fibrinbildung nach der Peptoninjektion schneller und reichlicher eintritt als am normalen Blut. In einem Falle sahen wir eine evidente Hemmung der Gerinnung des Peptonblutes, insofern als es überhaupt nicht gelang, mittelst langdauernden Schlagens die Abscheidung von Fibrin hervorzurufen.

---

1) Delezeune, Recherches sur la coagulation du sang chez les oiseaux. Arch. de physiol. norm. et pathol. (5). Bd. IX. 1897. S. 333.

2) Derselbe, Recherches sur le mécanisme de l'action anticoagulante des injections intravasculaires de peptone etc. Nouveau Montpellier médical. t. VI. 1897. S. 14.

3) Spangaro, Wirkung des Peptons auf Vogelblut. Lo sperimentale. 1900. LIV. Heft 2. S. 207.

Über hämolytische Fähigkeiten des Vogelblutes haben wir in der Literatur nichts finden können. Rudolf Kraus[1]) führt nur in einer größeren Arbeit: „Über bakteriolytische Wirkungen des Taubenserums“ an, daß die Bakteriolysine sich von den Hämolysinen dadurch unter anderem unterscheiden, daß das einmal inaktivierte Serum nicht reaktiviert werden kann.

Wir prüften die Einwirkung von Hühner- und Gänseserum[2]) auf die Erythrozyten vom Rind, Kaninchen, Schwein, Meerschweinchen und Taube. Das Blut der Taube blieb nahezu unbeeinflußt; die roten Scheiben aller andern Tiere wurden durch Vogelserum stark aufgelöst.

Wir stellen eine 5 proz. Aufschwemmung von defibriniertem Kaninchenblut in 0,9 proz. Kochsalzlösung her, wuschen die Erythrozyten mit isotonischer Kochsalzlösung mehrmals auf der Zentrifuge aus, bis sie vollständig von etwa anhaftenden Serumüberresten befreit waren. Von dieser Blutlösung wurde 1 ccm versetzt mit 0,1 ccm normalem Vogelserum. In ähnlicher Weise wurden Mischungen angesetzt von je 1 ccm einer Aufschwemmung vom Rinder-, Kaninchen-, Schweine-, Meerschweinchen- oder Taubenblut mit je 0,1 ccm Normalserum vom Huhn. Die Versuchsröhrchen wurden 2 Stunden in den Thermostaten bei 37^0 gestellt, wurden dabei mehrere Male umgeschüttelt und kamen dann in den Eisschrank. Dann zeigte es sich regelmäßig, daß die Kaninchenblutscheiben am stärksten gelöst wurden; in absteigender Reihe folgten die Erythrozyten des Meerschweinchens, Rindes, Schweines. Es wurden dann noch die gleichen Blutaufschwemmungen mit bis 0,01 ccm fallenden Dosen von Vogelserum versetzt. Dadurch konnten die verschiedensten Grade von Hämolyse erreicht werden.

Die Hühner und Gänse erhielten dann 0,5—1,0 g Wittepepton in 10proz. Lösung intravenös eingespritzt. Zur Blutgewinnung wählten wir das periphere, zur Injektion das zentrale Ende der großen Halsvene.

Die Vergiftung wurde sehr verschieden gut vertragen. Die Hühner gingen zuweilen an ihr schon nach einigen Minuten zugrunde. Immerhin war die Zeit doch immer so lang, daß ein durch das Gift beeinflußtes Blut gewonnen werden konnte. Das stimmt mit bekannten Erfahrungen am Säugetier überein: schon nach wenigen Minuten hat beim Hund das Blut seine Gerinnungsfähigkeit eingebüßt, ist also die Peptonwirkung auf der Höhe.

---

1) Rudolf Kraus und Clairmont, Zeitschr. f. Hygiene. XXXIV. Bd. 1900. Nr. 3. S. 39.

2) Der Zusatz von Erythrozyten, welche aufgelöst werden, zu Plasma ruft in der Regel Gerinnung hervor. Da diese manchmal die Beobachtungen über Hämolyse stört, so haben wir das aus der Vene fließende Vogelblut immer ausgeschlagen und das dabei gewonnene Serum für unsere Untersuchungen benutzt.

Die Gänse sind viel widerstandsfähiger. Man kann bei ihnen neben der Jugularvene auch die große Flügelvene zur Injektion und Blutentnahme benutzen. Sehr vorsichtig muß man bei allen Operationen am Halse von Vögeln mit der Zerrung und Quetschung von Nerven, speziell der Vagi, sein, da offenbar hierdurch sehr leicht Atemstillstand erzeugt wird.

Unter dem Einfluß des Peptons wurde bei allen untersuchten Hühnern und Gänsen die hämolytische Kraft des Blutserums herabgesetzt gefunden.

Der Grad der Verminderung war sehr verschieden. Ebenso wie in dem Versuch von Hewlett am Hund war hierfür die verabreichte Peptondosis und damit die Stärke der Vergiftung bedeutungsvoll. Indessen spielen zweifellos auch individuelle Einflüsse eine große Rolle. Eine Herabsetzung der hämolytischen Fähigkeit um das 2—10fache stellt etwa die beiden Extreme dar.

Es wurden wiederum bestimmte Mengen von 5 proz. Kaninchenblutaufschwemmung versetzt, mit steigenden Dosen von normalem und peptonisiertem Huhnserum. Nach 2 Stunden bei 37° zeigte sich dann z. B., daß die Dosis 0,1 ccm Peptonserum in der hämolytischen Kraft der halben Dosis, 0,05 ccm, vom normalen Huhnserum entsprach.

In analoger Weise ließen wir normales und Pepton-Gansserum auf Kaninchen- und Meerschweinchenerythrozyten 2 Stunden bei 37° einwirken. Hier mußte z. B. 0,5 ccm Peptonserum zugesetzt werden um die gleich starke Hämolyse zu bekommen, wie sie bei Dosierung von nur 0,05 ccm Normal-Gansserum beobachtet wurde.

Ebenso wie die Auflösung der Kaninchen- und Meerschweinerythrozyten durch Vogelserum nicht in gleichem Grade erfolgt, ebenso ist die Hemmung der Hämolyse durch Pepton für beide Arten von Blutscheiben in der Regel verschieden. Meist wird durch das Pepton die Hämolyse der Meerschweinchenerythrozyten stärker beeinträchtigt als die der Kaninchenerythrozyten.

Leider vermochten wir die eingangs gestellte Frage für den Vogel nicht zu beantworten, ob und wieweit ein Zusammenhang zwischen Einfluß des Peptons auf die Gerinnungsfähigkeit und auf die hämolytische Kraft besteht. Die Gründe sind oben dargelegt.

Die Gerinnung des Vogelblutes kann eben erst beurteilt werden, wenn die Bedeutung des Gewebesaftes klargelegt ist und da die auf der Klinik hierüber ausgeführten Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind, so vermag ich mich in dieser Richtung nicht zu äußern. Nur das eine sei hervorgehoben: man kann nicht entfernt daraus, daß es uns mit den bisher geübten groben Untersuchungsmethoden nicht gelang, einen konstanten Einfluß des Peptons auf

die Gerinnungsfähigkeit das Vogelblutes deutlich zu demonstrieren, sagen, daß ein solcher Einfluß überhaupt fehle. Ich verweise betr. dieses Punktes auf das oben Gesagte.

Wir haben sodann auf Grund der bekannten Methoden von Ehrlich, wie sie auch Hewlett für die weitere Untersuchung der Hämolyse am Peptonblut des Hundes benutzte, in die Verhältnisse des Vogelblutes einzudringen versucht.

Die hämolytische Fähigkeit des Vogelblutes wird ebenso wie diejenige der Säugetiere durch halbstündiges Erwärmen auf 55° aufgehoben. Da das von mir benutzte Vogelblut noch Fibrinogen enthält und dieses bei ca. 56° gerinnt, so muß die Erwärmung sehr vorsichtig vorgenommen werden. Für die Meerschweinerythrozyten gelingt es, sie wiederherzustellen durch Zusatz von normalem, d. h. an sich auf Meerschweinchenerythrozyten nicht hämolytisch wirkendem Meerschweinchenserum. Durch diese „Aktivierung" ist es jedoch nur dann möglich, den gleichen Grad von Hämolyse zu erreichen wie durch frisches Vogelserum, wenn man eine größere Menge von inaktiviertem Gansserum und normalem Meerschweinchenserum zusetzt. Einer Dosierung vom 1,0 ccm Meerschweinchenerythrozyten + 0,1 ccm normales Gansserum entsprach in der hämolytischen Wirkung die Gabe von 1,0 ccm Meerschweinchenerythrozyten + 0,3 ccm Gansserum 55° + 0,3 ccm Meerschweinchenserum. Selbstverständlich war durch eigene Versuche festgestellt worden, daß 0,3 ccm Gansserum, welches auf 55° erwärmt wurde, oder 0,3 ccm Meerschweinserum jedes für sich ohne irgendwelchen Einfluß auf die Hämolyse ist.

Die Aktivierung des auf 55° erwärmten Serums von Hahn und Gans gelingt also durch das Serum des Meerschweinchens, während Kaninchenserum in dieser Beziehung nahezu oder völlig unwirksam ist. Es entspricht das bekannten Erfahrungen über das verschiedene Verhalten des gleichen erwärmten (inaktivierten) Blutserums gegen verschiedene Normalsera, und es ist auch bekannt, wie die Ehrlichsche Theorie diese Tatsache ausdrückt.

Ebenso wie das auf 55° erwärmte Serum des normalen Vogels, ebenso kann auch dasjenige des mit Pepton vergifteten Tieres in seiner hämolytischen Kraft durch an sich unwirksames Normalserum des Meerschweinchens verstärkt werden. Aber ein erheblicher Unterschied ist in dem Ergebnis der Versuche vorhanden, je nachdem auf 55° erwärmtes oder durch Peptonvergiftung gewonnenes Vogelserum für die Versuche benutzt wird. Im zweiten Falle gelingt nämlich die Reaktivierung immer sehr viel besser als im ersten.

Wiederholt sahen wir sogar, daß Peptonserum der Gans + normales Meerschweinchenserum die gleiche hämolytische Kraft auf Meerschweinerythrozyten entfalteten wie normales Gänseserum. Aber auch, wenn das nicht der Fall war, konnte unter allen Umständen das Peptonserum für Meerschweinchenerythrozyten leichter durch normales Meerschweinchenserum reaktiviert werden als das auf 55° erwärmte Gansserum.

Nach der Ehrlichschen Theorie würde daraus zu entnehmen sein, daß das Peptonserum gegenüber dem normalen Vogelserum an Komplementen (Alexin) verarmt ist. Wenn nun die hämolytische Fähigkeit des Peptonserums nicht völlig aufgehoben ist und es durch den gleichen Zusatz von Normalserum in höherem Grade als das aus 55° erwärmte Serum in seiner hämolytischen Kraft befördert werden kann, so kann man das darauf zurückführen, daß nur ein kleinerer Teil des wirksamen Körpers (eine geringere Menge von Alexinen) durch die Peptonvergiftung geschädigt ist als durch die Erwärmung. Diese Annahme paßt jedoch nur für diejenigen Fälle, in welchen von vornherein die hämolytische Fähigkeit des Peptonserums nicht vollkommen aufgehoben, sondern nur beeinträchtigt ist.

Findet man jedoch die hämolytische Fähigkeit des Peptonserums für gewisse Gaben vollständig aufgehoben, ebenso wie die des erwärmten Serums, und erreicht durch den gleichen Zusatz von Normalserum am Peptonserum eine sehr viel stärkere hämolytische Wirkung als am inaktivierten Serum, so sind weitere Vorstellungen erforderlich, die sich auf Grund der Ehrlichschen Hypothese in den verschiedensten Richtungen hin bewegen können, indessen auch vorbehalten müssen, daß ganz besondere Verhältnisse vorliegen.

Durch Zusatz von Kaninchenserum kann, wie gesagt, die hämolytische Kraft von erwärmtem Gänseserum gegenüber den Kaninchenerythrozyten in der Regel nicht oder jedenfalls nur sehr wenig gesteigert werden. Hierfür liegen ausreichende Analogien in der Blutlehre vor. Dementsprechend erfolgt eine Verbesserung der hämolytischen Kraft des Peptonserums durch Kaninchenserum ebenfalls nur in ganz geringem Grade und erreicht selbst bei größten Gaben von Kaninchenserum nicht entfernt die hämolytische Fähigkeit des normalen Vogelserums.

Sehr merkwürdig ist aber nun, daß der Zusatz von erwärmtem Gansserum die Hämolyse des Peptonserums gegenüber den Erythrozyten des Meerschweinchens nie, gegenüber denen des Kaninchens stets befördert. Nach den Ehrlichschen Vorstellungen würde der Nutzen eines Zusatzes von erwärmtem Vogelblutserum zu Peptonserum bedeuten, daß in letzterem der Zwischenkörper (Substance sensibilatrice) beeinträchtigt ist. Wie soll man sich nun aber vor-

stellen, daß es im Peptonserum an Zwischenkörpern für die Kaninchen-, dagegen an Alexinen für die Meerschweinchenerythrozyten fehlt?

Wir haben hier im Prinzip genau die gleichen Verhältnisse, wie sie von Hewlett für das Peptonserum des Hundes gegenüber den Erythrozyten des Meerschweinchens einer-, des Rindes andererseits gefunden wurden.

Zwei eigentümliche Beobachtungen führe ich nur kurz und summarisch an, weil aus äußeren Gründen mir die Möglichkeit fehlte, ihnen weiter nachzugehen. Hewlett hatte sich vergeblich bemüht, Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, daß verschiedene Zustände der Erythrozyten von Bedeutung für das leichtere oder schwierigere Zustandekommen der Hämolyse sein konnten. Wir haben zweimal beobachtet, daß die Erythrozyten zweier Kaninchen zu manchen Zeiten von dem gleichen Peptonserum der Gans, dessen hämolytische Kraft gegenüber den roten Scheiben anderer Tiere und auch der gleichen Tiere zu anderen Zeiten deutlich herabgesetzt war, ebenso gut aufgelöst wurden, wie vom Normalserum.

In diesen Fällen war die Hämolyse immer eine sehr starke, d. h. die betreffenden Erythrozyten waren außerordentlich empfindlich, sie gaben ihr Hämoglobin sehr leicht ab. Wurden dann die stärksten Verdünnungen des zur Blutaufschwemmung zugesetzten Normal- und Peptonserums hergestellt, so nahm die hämolytische Kraft für beide Serumarten merkwürdigerweise genau parallel ab. Da, wie gesagt, anderen Blutscheiben gegenüber die Verminderung der Hämolyse durch Pepton vollkommen deutlich vorhanden war, so kann die Unempfindlichkeit gegen das Peptonblut nur in den Erythrozyten selbst begründet sein. Welche Momente hierfür von Bedeutung sind, vermochten wir nicht zu erfahren. Analogien sind vorhanden mit dem Verhalten der roten Blutscheiben bei manchen Krankheiten des Menschen.

Ferner gelang es uns nicht, auf 55⁰ erwärmtes Peptonserum zu reaktivieren, weder durch Normalserum von Kaninchen oder Meerschweinchen, noch durch Normalgansserum, welches auf 55⁰ erwärmt war. Wir haben diese Verhältnisse nur bei Versuch 7 untersucht und also auch nur bei ihm feststellen können. In diesem Versuche zeigte sich das nicht erhitzte Peptonserum durch Meerschweinchenserum gegenüber Meerschweinchenerythrozyten wenig, durch erwärmtes Gansserum gegenüber Kaninchenerythrozyten bis zur vollen Wirkung reaktivierbar. Wiefern nun durch ein Erwärmen auf 55⁰ die Reaktivierbarkeit des Ganspeptonserums völlig aufgehoben wird, entzieht sich vorerst unserer Beurteilung.

Versuchsnummer	Versuchstier	Peptongabe	Meerschweinerythrozyten				Kaninchenerythrozyten				Bemerkungen
			Herabsetzung der Hämolyse durch Pepton	Aktivierung des Vogelserums 55 durch Meerschweinserum	Aktivierung des Peptonserums durch Meerschweinserum	Aktivierung des Peptonserums durch Vogelserum 55	Herabsetzung der Hämolyse durch Pepton	Aktivierung des Vogelserums 55 durch Kaninchenserum	Aktivierung des Peptonserums durch Kaninchenserum	Aktivierung des Peptonserums durch Vogelserum 55	
1	Huhn	1 g pro kg Tier	fast komplett : Spur	—	—	—	komplett : mäßig	—	—	—	—
2	Huhn	—	—	bis zur vollen Wirkung möglich	—	—	—	—	—	—	Huhn ging v. d. Pept.-Inj. an Erstick.-Tod ein.
3	Huhn	1 g pro kg Tier	stark : wenig 2 fach herabgesetzt	—	bis zur vollen Wirkung möglich.	Null	—	—	—	—	—
4	Gans	0,6 g pro kg Tier	stark : Null 10 fach herabgesetzt	mäßig	bis zur vollen Wirkung möglich.	Null	komplett : wenig	Null	wenig; bei großen Dosen Kaninchenserum mäßig	bis zur vollen Wirkung möglich	—
5	Gans	0,6 g pro kg Tier	stark : Null	wenig	mäßig	Null	komplett : Null	Null	—	bis zur vollen Wirkung möglich	—
6	Gans	0,6 g pro kg Tier	mäßig : Null 8 fach herabgesetzt	mäßig	bis zur vollen Wirkung möglich	Null	stark : Spur 4 fach herabgesetzt	wenig	Null; b. großen Dosen Kaninchenserum mäßig	bis zur vollen Wirkung möglich	—
7	Gans	0,6 g pro kg Tier	mäßig : Null	Spur	wenig	Null	komplett : Spur	Spur	Null; b. großen Dosen Kaninchenserum mäßig	bis zur vollen Wirkung möglich	—

IX.

Aus der I. med. Klinik und dem physiologischen Institut
der Universität Wien.

Über den Einfluss der Kastration auf den Blutbefund weiblicher Tiere.

Von

Dr. Robert Breuer und Dr. Rudolf Freih. v. Seiller.

Die Lehre von der internen Sekretion hat sich mit ziemlich gutem Erfolg in den Dienst der ätiologischen Forschung gestellt und ist für die Pathogenese mancher Krankheiten mit Glück verwertet worden. Es handelt sich hier um ihrem Wesen nach so gut wie unbekannte, doch für den normalen Lebensprozeß notwendige Funktionen drüsiger Organe, deren Ausschaltung oder deren gestörter Ablauf eine mehr oder minder empfindliche Schädigung des Organismus herbeiführt. Für einige dieser Drüsen (Schilddrüse und Nebenniere) steht eine chemische Beeinflussung bestimmter Stoffwechselvorgänge außer allem Zweifel.

Auch die weiblichen Keimdrüsen sind in neuerer Zeit mit der Entstehung einer Reihe von Konstitutionsanomalien in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht worden. Sie sollen außer ihrer wohlbekannten Funktion der Ovulation noch eine zweite Aufgabe der inneren Sekretion besitzen und durch eine hypothetische, von ihnen produzierte Substanz die Stoffwechselvorgänge im Körper beeinflussen. Der Wegfall oder der gestörte Ablauf dieser inneren Sekretion der Ovarien soll einer Reihe von Konstitutionskrankheiten: Osteomalacie, Fettleibigkeit, Chlorose zugrunde liegen.

Hier sei nur von der letztgenannten Krankheit, der Chlorose, die Rede.

Es ist bekannt, daß das Bestreben, die Chlorose mit den Genitalorganen in einen pathogenetischen Zusammenhang zu bringen, sehr alt ist und daß solche Beziehungen schon zu einer Zeit konstruiert wurden, wo der Gedanke an eine innere Sekretion der Organe, hier

der Eierstöcke, also an einen chemischen Einfluß dieser Organe auf den übrigen Körper, noch in weiter Ferne lag. Das ausschließliche Vorkommen der Chlorose beim weiblichen Geschlecht, ihr überwiegend häufiges zeitliches Zusammentreffen mit dem Pubertätsalter macht es ja auch begreiflich, daß sie schon von ihren ältesten Beobachtern mit der sexuellen Sphäre des Weibes in Verbindung gebracht wurde; dafür sprechen schon die älteren Bezeichnungen der Krankheit, wie Morbus virgineus, Pallor virgineus, Ikterus amantium, Febris amatoria usw.

Auch in neuerer Zeit fehlen die Bestrebungen nicht, dem in die Augen springenden Zusammenhang der echten Bleichsucht mit Vorgängen in der Geschlechtssphäre gerecht zu werden und wir besitzen (von den neuesten Hypothesen abgesehen, die auf eine innere Absonderung der Ovarien rekurrieren) eine ganze Reihe von „genitalen Theorien" der Chlorose.

Bestimmtere Anschauungen über die Relationen zwischen Chlorose und weiblichem Genitalapparat begegnen wir zuerst bei Virchow (2). In seiner bekannten Abhandlung macht er auf die bei Chlorose ungemein häufig anzutreffende und nicht selten von Entwicklungsstörungen des Genitalapparates begleitete Hypoplasie des Gefäßsystems, insbesondere des Herzens und der großen Arterienstämme aufmerksam [1]): „Abgesehen von denjenigen Fällen von Chlorose, in welchen der Sexualapparat keine gröberen Abweichungen darbietet, findet man Zustände von mangelhafter Ausbildung des zentralen Teiles des Gefäßapparates bei gleichzeitiger Mangelhaftigkeit des Geschlechtsapparates; aber man findet auch umgekehrt eine große, ja exzessive Entwicklung des Geschlechtsapparates bei derselben Mangelhaftigkeit des Gefäßsystems." Wie Virchow meint, kämen hier hauptsächlich die Ovarien in Betracht, weniger der Uterus. Er fährt dann fort: „Wenngleich ich nicht in Abrede stellen will, daß eine gewisse Beziehung sich festhalten läßt, so muß doch noch geprüft werden, wo eigentlich das primum movens liegt; ob die Mangelhaftigkeit des Uterus auf die Ovarien influenziere oder umgekehrt, und weiterhin, ob die Einwirkungen, welche der Geschlechtsapparat auf die übrigen Körperteile ausübt, das Maß der Ausbildung des Blutes und des Gefäßapparates bestimmen, oder ob vielmehr primäre Mängel des Blutes und des Gefäßapparates auf die Ausbildung des Sexualapparates wirken. Letzteres hat gewiß manches für sich." Virchow läßt es hiermit unentschieden, ob die Entwicklungsstörungen der Genitalorgane als etwas

1) Auf ein vereintes Vorkommen von Bildungsmängeln des Gefäß- und Sexualapparats — namentlich beim weiblichen Geschlechte — hat zuerst Rokitansky (1) hingewiesen; wie es in seinem Handbuche der pathologischen Anatomie heißt, trifft „regelwidrige Kleinheit des Herzens und des Aortensystems" ... „überhaupt nicht selten, vorzüglich aber bei diesem" (i. e. dem weiblichen Geschlechte) „mit allgemein zurückgebliebener Entwickelung und namentlich mit zurückgebliebener Entwickelung der Sexualorgane zusammen".



Primäres oder als etwas Sekundäres, durch die Hypoplasie des vaskulären Apparates bedingt, anzusehen sei.

E. Fränkel (3) berichtet über einen Fall von Chlorose mit sehr rudimentärer Entwicklung des Genitalapparates „jedoch ohne mangelhafte Bildung des Herzens und der großen Gefäße" und spricht sich im Gegensatz zu Virchow dahin aus, daß die Sexualaplasie „das Maß der Ausbildung des Blutes bestimmen und somit an und für sich das Primum movens der Chlorose sein kann".

Neuerdings ist Stieda (4) dieser Frage näher getreten. Er suchte an dem Material der gynäkologischen Poliklinik zu Freiburg festzustellen, ob Zustände, die wir als Hemmungsbildungen oder Entwicklungsstörungen („Degenerationszeichen") bezeichnen müssen, bei Chlorotischen insbesondere am Becken, an den Brüsten und an den Genitalien häufiger vorkommen als bei anderen. Die an einer, wenn auch kleinen Zahl von Fällen gewonnenen Ergebnisse sind sehr bemerkenswert: Bei 23 Chlorotischen waren in 73,9 Proz., bei 233 Nichtchlorotischen in 20 bis 27,5 Proz. der Fälle vereinzelte oder mehrere Entwicklungsstörungen anzutreffen; insbesondere waren die Ovarien bei den Chlorotischen 12 (!) Mal, bei den Nichtchlorotischen nur zweimal mangelhaft entwickelt.

Nach der Ansicht Stiedas stehen die „genuine Chlorose, welche sich nicht auf äußere Schädlichkeiten oder primäre Leiden zurückführen läßt" und die hierbei häufig vorkommenden Hemmungsbildungen an den Genitalien nicht in einem Verhältnis gegenseitiger Abhängigkeit; sie sind vielmehr einander koordiniert und als Ausdruck einer gemeinsamen Schädlichkeit, die den Organismus vielleicht schon in der allerfrühesten Zeit seiner Entwicklung oder im Keime getroffen hat, aufzufassen.

Nach einer anderen Richtung weisen die Erwägungen von Beneke (5) und Murri (6).

Beide legen das Hauptgewicht auf reflektorische nervöse Impulse, die — von den zur Zeit der Pubertät sich üppig entfaltenden weiblichen Sexualorganen ausgehend — die blutbildenden Organe beeinflussen. Sie treffen nach Beneke (5) zunächst die Organe des Digestionstraktes, insbesondere die Leber; die Folge hiervon ist eine mangelhafte Assimilation des Eisens resp. ein abnormer Verlust desselben. Beneke legt hierbei viel Gewicht auf den in der Leber erfolgenden Abbau des Hämoglobinmoleküls und auf den damit zusammenhängenden Untergang roter Blutkörnchen, der die Hämoglobinverarmung des Blutes, die Chlorose, bedingen soll. Nach Murri (6) kommt es durch eine von den Genitalorganen ausgehende reflektorische Alteration der vasomotorischen Zentren zu einer ungleichmäßigen Blutverteilung im Sinne einer peripheren Ischämie und einer zentralen Hyperämie und infolge dieser Zirkulationsstörung zu einem vermehrten Zerfall der roten Blutzellen, die ja bekanntlich auf eine veränderte Blutzusammensetzung sehr leicht reagieren. Auch die Kälte wirkt hämolytisch, daher die große Zahl der Winterchlorosen.

Im letzten Jahrzehnt, unter dem Einflusse der Lehre von der internen Sekretion und der mächtig sich entwickelnden Serumforschung traten eine Reihe von Autoren für chemische Wechsel-

beziehungen zwischen den weiblichen Geschlechtsorganen und dem hämatopoetischen Apparat ein, deren gestörter Ablauf einen schädlichen Einfluß auf die Blutbereitung ausübe und das Symptomenbild der Chlorose hervorrufe.

Daß den Ovarien tatsächlich außer ihrer Funktion der Eibildung ein Einfluß auf den übrigen Körper zukommt, steht aus verschiedenen Gründen, namentlich klinischer Natur (man vergleiche die Erscheinungen der künstlichen und natürlichen Menopause) wohl schon seit langem fest. Und daß die Ovarien befähigt sind, auf chemischem Wege, d. h. durch innere Sekretion, Wirkungen auszuüben, unterliegt jetzt nach den Stoffwechselversuchen (Caratulo-Tarulli [7], Senator [8], P. F. Richter [9], Thumim [10], Dalché-Lépinois [11], Neumann-Vas [13], schließlich Loewy und Richter [14]) keinem Zweifel. Die Transplantationsversuche (Knauer [15] u. a.) sprechen in demselben Sinne. Dafür jedoch, daß diese innere Sekretion in einer Beziehung zur Blutbildung stehe, liegen, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht, außer vielfachen, zum Teil höchst hypothetischen theoretischen Erörterungen bis jetzt nur eine Anzahl von therapeutischen Versuchen vor, die sich auf den günstigen Einfluß der Fütterung von Ovarialsubstanz auf den Verlauf von Chlorosen beziehen. Und auch diese Versuche sind in ihren Resultaten wenig übereinstimmend und im ganzen wenig beweiskräftig.

Charrin (16) hat als erster auf die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen der Chlorose und einer inneren Sekretion der Ovarien hingewiesen: Er führt die Chlorose auf eine Autointoxikation seitens der Genitalorgane zurück. Vor dem Eintritt der Menses wächst die Toxizität des Serums, durch die Menses werden die Toxine ausgeschieden; bleiben jene aus, so kommt es durch die im Körper zurückgehaltenen Giftstoffe zur chlorotischen Erkrankung des Organismus. Der Autor verweist auf die Diarrhöe und anderer Störungen der Säuglinge bei Amenorrhöe der Ammen.

Eine Bekräftigung dieser Ansicht wäre in den leider viel zu wenig ausgedehnten Untersuchungen von Leclerc und Levet (17), zweier Schüler Charrins, zu finden, nach denen die Toxizität des Blutserums bei Chlorose größer sei als bei normalen Individuen. Gegenüber 15 ccm Serum eines gesunden Mädchens genügten in 4 Fällen 11 ccm, in einem Falle 8,5 ccm chlorotischen Serums, um 1 kg Kaninchen zu töten.

Einmal durch Charrin angeregt, hat die Idee, daß der Chlorose eine gestörte sekretorische Funktion der Ovarien zugrunde liegen dürfte, namentlich in Frankreich Anklang gefunden; es haben sich in den folgenden Jahren eine Anzahl französischer und italienischer Autoren mit dieser Frage beschäftigt und eine mehr oder minder umgrenzte Beantwortung derselben zu geben versucht.

Die ersten, die (unter Anlehnung an die Charrinsche Theorie) die interne Sekretion der Ovarien ausdrücklich in Betracht ziehen, sind Spillmann und Etienne (18). Nach ihnen haben die Ovarien neben ihrer Hauptfunktion — der Ovulation — die Aufgabe, toxische Substanzen im Wege der menstruellen Blutungen auszuscheiden und durch innere Sekretion die allgemeine Ernährung des Körpers zu beeinflussen. Die Chlorose ist als eine durch Menstruationsstörungen (Amenorrhöe) bedingte Autointoxikation aufzufassen. Führt man dem Organismus Produkte der inneren Sekretion der Ovarien zu, so ließe sich vielleicht dadurch die Intoxikation beheben und die Heilung der Ovarien und somit der Chlorose herbeiführen. Unter den mit Ovarialsubstanz behandelten Chlorosen besserten sich drei Fälle ziemlich rasch. Blutbefunde werden nicht mitgeteilt.

Fedeli (19) hält die Chlorose für eine durch mangelhafte innere Sekretion der Ovarien bedingte Neurose. Soweit sich aus der nicht sehr klaren und etwas gezwungenen Deduktion entnehmen läßt, wären für eine normale Blutbildung bestimmte, die blutbildenden Organe beeinflussende Impulse des Nervensystems notwendig, die aber nur durch die Produkte der inneren Sekretion der Ovarien ausgelöst werden; andererseits ist dann auch das Nervensystem imstande, die Ovarien zu neuer Tätigkeit anzuregen, so daß hier die Reize in einem Zirkel ablaufen. Bei gestörter innerer Sekretion kommt es zum Ausbruch der Chlorose mit all ihren anämischen und nervösen Symptomen; durch Verabreichung von Ovarin läßt sich die innere Sekretion der Ovarien und somit die Krankheit günstig beeinflussen.

Muret (20) hat die bekannten Beschwerden bei physiologischer und artifizieller Menopause durch innere und subkutane Verabreichung von Ovarialpastillen und Ovarialextrakt mit sehr gutem Erfolg bekämpft und auch in 4 Fällen von Chlorose eine Besserung des Befindens und des Blutbefundes erzielt. Er hält das Bestehen einer internen Sekretion der Ovarien für sehr wahrscheinlich; sie dürfte für die normale Entwicklung und das regelrechte Funktionieren des weiblichen Organismus nützlich, wenn nicht notwendig sein. Fehlen oder atrophieren die Ovarien, so bedarf der Organismus einer längeren oder kürzeren Zeit, um wieder sein Gleichgewicht zu finden, das vielleicht durch eine andere Drüse mit interner Sekretion wiederhergestellt wird.

Blondel (21) bekämpft die Theorie Charrins. Viele amenorrhoische Frauen und Mädchen, ja solche, die niemals menstruiert wurden, werden nicht chlorotisch; andererseits sind viele Chlorotische ganz normal, ja sehr stark menstruiert. Die Amenorrhöe ist nicht die Ursache, sondern die Folge der Chlorose. Diese sei als eine durch Stoffwechselstörungen bedingte Intoxikation aufzufassen; die Toxine entstehen nur während des Wachstums des Körpers, später nicht mehr; sie werden durch die sekretorische Tätigkeit der Thymus, und wenn diese obliteriert ist, durch jene der Ovarien unschädlich gemacht. Obliteriert die Thymus, ehe die Ovarien ihre Tätigkeit entfalten, so bricht in diesem Interregnum die Chlorose aus.

Auf Grund seiner (12) Harnanalysen hält Salmon (22) die Chlorose für eine Autointoxikation, bedingt durch einen trägen Stoffwechsel im

Sinne einer verminderten Oxydation. Infolge mangelhafter Verbrennung der Säuren werden die Körpersäfte und der Harn hyperazid: die Chlorose entwickelt sich immer nur in einem übersäuerten Organismus. Die Ovarien sezernieren (nach Poehl und Etienne u. Demange) einen Stoff von stark oxydierender Beschaffenheit; bei mangelhafter Funktion, i. e. gestörter innerer Sekretion, kommen die erwähnten Stoffwechselanomalien zur Geltung und erzeugen die Chlorose.

Unter dem Vorbehalt, nur eine Hypothese auszusprechen, führt v. Noorden (23) die Chlorose auf den Ausfall oder die Abschwächung einer „internen Sekretion" zurück: „Im weiblichen Organismus, der alle 4 Wochen erhebliche Mengen Blut durch die Sexualorgane abgibt, sind normalerweise Vorkehrungen getroffen, den Blutverlust schnell und vollständig wieder zu ersetzen. Die Anregungen zur Blutneubildung gehen von den Geschlechtsorganen (Ovarien?) selbst aus und zwar nicht auf reflektorischem Wege, sondern durch Erzeugung chemischer Stoffe, die in das Blut und an die Stätte der Blutbildung gelangen und die Eigenschaft haben, die blutbildenden Organe anzuregen. Die blutbildenden Organe sind zwar nicht ausschließlich auf diese von den Genitalien herkommenden Erregungen angewiesen, aber ihr Ausfall gefährdet doch immer den normalen Fortgang der Blutneubildung, insbesondere bei jugendlichen Individuen. Beim Wegfall oder bei Abschwächung der Erregung kommt es zur Chlorose, d. h. zu einer Insuffizienz der Blutneubildung, die durch spezifische Vorgänge im Genitalapparat veranlaßt wird. Wenn von Haus aus die blutbildenden Organe mangelhaft veranlagt oder durch andere ungünstige Einflüsse geschwächt sind, so wird die Krankheit natürlich um so leichter entstehen. Über die Natur der chemischen Wechselbeziehungen zwischen Sexualapparat und blutbildenden Organen läßt sich einstweilen gar nichts aussagen . . . . . Jetzt, wo wir über die Bedeutung der sogenannten „internen Sekretionen" einiges wissen und die große Rolle, die sie im Organismus spielen, ahnen, darf die Berechtigung einer Hypothese nicht abgelehnt werden, die die Chlorose auf den Ausfall oder die Abschwächung einer „internen Sekretion" zurückführt."

Etienne u. Demange (24) dagegen weisen — gleich Salmon — in ihrer Theorie der Chlorose der internen Sekretion eine ganz bestimmte Rolle zu, ohne allerdings für ihre Ansicht irgendeinen Beweis zu erbringen. Die Ovarien (vergleiche oben Spillmann und Etienne [18]) haben die Ovulation, die Abscheidung von Toxinen, die sich im weiblichen Körper in exzessivem Maße bilden und die „innere Sekretion" zu besorgen; das Produkt der letzteren ist „au point de vue clinique" ein lösliches Ferment mit stark oxydierenden Eigenschaften (analog dem Spermin Poehl). Bleibt die innere Sekretion während der Entwicklungsepoche des weiblichen Organismus aus, so entsteht ein Autointoxikationszustand unter dem klinischen Bilde der Chlorose. Vor der Pubertät wird die antitoxische Tätigkeit der Ovarien wahrscheinlich von der Thymus besorgt. — Bei 17 Chlorosen wurden durch Ovarienfütterung gute therapeutische Erfolge erzielt; nähere Angaben über den Decursus morbi fehlen.

Touvenaint (25) und de Gottal (26) berichten über eine

günstige Wirkung des Ovarins bei Amenorrhöe, Dysmenorrhöe, physiologischer und artifizieller Menopause und Chlorose. Ihre Mitteilungen beziehen sich hauptsächlich auf das subjektive Befinden der Patientinnen und auf die Besserung der Allgemeinsymptome. Blutbefunde fehlen.

Nach Versuchen mit Eierstockssubstanz in verschiedenen Formen hält Jakobs (28) den Ovarienwein (hergestellt aus Ovarien von Kühen, 20 g [= 0,20 Ovariensubstanz] pro die) für das tauglichste Präparat zur Behandlung der Störungen der natürlichen und postoperativen Menopause, ferner gewisser Fälle von Chlorose und von nervösen Störungen, die mit der Menstruation in Beziehung stehen. Chlorotische und Dysmenorrhoische fühlen eine rasche Besserung ihres Leidens. Keine Blutbefunde.

Dagegen haben Schaumann und v. Willebrand (27) bei zwei von drei mit Ovarialtabletten durch 12 und 33 Tage behandelten Fällen von Chlorose nur ein mäßiges Ansteigen der Erythrozyten (um 500 000 und 800 000) und des Hämoglobins (um 4 Proz. und 17 Proz. Fleischl) beobachtet.

Man sieht, daß auch unter den Vertretern der neueren „genitalen" Auffassung der Chlorose die Ansichten weit auseinander gehen. Nur eines haben alle diese Erklärungsversuche miteinander gemein: sie sind durchwegs vollkommen hypothetisch und entbehren eigentlich jedes Beweises.

Es ist zu verwundern, daß noch nie der Versuch gemacht worden ist, etwa auf experimentellem Wege einen solchen Beweis für einen Einfluß der Ovarien auf die Blutbeschaffenheit zu erbringen[1]). Vor allem liegt es ja sehr nahe, nachzusehen, ob die Zusammensetzung des Blutes etwa durch die Entfernung der Ovarien verändert wird.

Wir haben uns nun vor jetzt 3 Jahren die Aufgabe gestellt, in exakter und einwurfsfreier Weise zu ermitteln, ob und welchen Einfluß die Entfernung der Ovarien auf die Blutbeschaffenheit weiblicher Tiere ausübt. Es war natürlich absolut nicht vorauszusehen, ob diese Versuche ein positives Resultat ergeben würden und nach welcher Richtung hin sich der Einfluß der Kastration kenntlich machen würde; es mag sogar ausdrücklich bemerkt werden, daß wir mit der Meinung an die Arbeit gingen, daß der Erfolg ein ganz anderer sein werde, als er sich tatsächlich ergeben hat.

Auf keinen Fall aber ließ und läßt sich erwarten, daß die Entfernung der Ovarien im Tierversuch etwa einen bestimmten aus der menschlichen Pathologie bekannten Krankheitszustand zur Folge haben werde. Das war denn auch durchaus nicht der Fall,

---

1) Auf einige in unzulänglicher Weise durchgeführte Versuche dieser Art, die inzwischen von italienischen Autoren veröffentlicht worden sind, kommen wir am Schlusse dieser Arbeit zurück.



und wir möchten eigens betonen, daß wir durch die Entfernung der Ovarien bei unseren Versuchstieren anscheinend überhaupt keine Krankheit erzeugt haben, daß das Allgemeinbefinden, der Appetit, das Körpergewicht usw. der Tiere keine Veränderungen darbot.

Auch das Blutbild zeigte, wie dargetan werden wird, nicht etwa die Anomalien, die der menschlichen Chlorose eigentümlich sind. Aber es ergaben sich doch so merkwürdige und vor allem konstante Veränderungen der Blutbeschaffenheit nach der Kastration, daß ihre Mitteilung geboten erscheint. Und, haben wir auch bei unseren Tieren nach diesem Eingriff durchaus keine Chlorosen entstehen sehen, so ist es doch nicht ausgeschlossen, daß durch diese Versuche ein Stück der (wahrscheinlich viel verwickelteren) Pathogenese der Chloranämie beim menschlichen Weibe aufgehellt werden wird.

Unsere Experimente wurden im Laboratorium der I. med. Klinik begonnen und im physiologischen Institute zu Wien weitergeführt, dessen Vorstand, Herr Hofrat Prof. Exner, uns alle Hilfsmittel, deren wir bedurften, in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellte, wir sind ihm, sowie seinen Assistenten, vor allem Herrn Prof. A. Kreidl, zu besonderem Danke verpflichtet.

Bevor wir die Ergebnisse unserer Versuche mitteilen, erscheint es nötig, über das verwendete Tiermaterial, über die Methodik der Kastration und der Bluntersuchungen und zwar über letztere aus bestimmten Gründen in detaillierterer Weise, zu berichten.

Als Versuchstiere benutzten wir ausschließlich Hündinnen, und zwar, nachdem sich im Beginn der Arbeit bei einigen älteren Tieren absolut kein konstanter Einfluß der Kastration ergeben hatte, junge weibliche Tiere im Alter von ca. 6—10 Monaten, also etwa um die Zeit der Pubertät.

Die Tiere wurden in der Weise ausgewählt, daß nur solche, bei denen sich die Blutentnahme korrekt und sicher bewerkstelligen ließ (siehe unten), zu den Versuchen herangezogen wurden. — Jedes Tier wurde nach seiner Aufnahme in das Institut einer gewöhnlich mehrwöchentlichen Beobachtungszeit unterzogen, während der (in der Regel in Intervallen von einigen Tagen) das Körpergewicht bestimmt und Blutuntersuchungen in der später zu schildernden Weise vorgenommen wurden. Die Tiere hatten dabei, was uns bei allen derartigen Versuchen, besonders an jungen Tieren, sehr wichtig scheint, die Möglichkeit, sich viel auch außerhalb des Stalles frei bewegen zu können. Auch nach der Operation wurde, sobald die Wunde geheilt war, den Hunden Gelegenheit zum

Aufenthalt im Freien gegeben. Nur wenn das Tier während der Beobachtungszeit vor der Operation vollkommen gesund geblieben war, und wenn sein Körpergewicht sowie Hämoglobingehalt und Blutkörperchenzahl sich während dieser Zeit entweder konstant erhalten oder zugenommen hatten, wurde es weiter verwendet und der Kastration, resp. einer Kontrolloperation unterzogen.

Die Operationen wurden in Morphium-Chlorformnarkose, selbstverständlich unter strenger Asepsis und möglichst rasch vollzogen. Der Blutverlust ist bei einiger Übung ein ganz minimaler, auch war jede Nachblutung ausgeschlossen. Die Kastration sowohl, wie die Totalexstirpation des Uterus, und die Exstirpation eines Stückes Netz wird von den Tieren sehr gut vertragen. Störungen des Allgemeinbefindens waren immer auf pathologische Vorgänge (Eiterungen, Katarrhe der Respirationswege usw.) zurückzuführen, und solche Tiere wurden von der weiteren Verwendung ausgeschlossen. Bei glatter prima intentio und ohne accidentelle Krankheiten waren die Tiere schon am Tage nach der Operation ganz munter und bei gutem Appetit. Die operierten Tiere wurden unter möglichst gleiche Bedingungen gesetzt, wie vor der Operation (Qualität der Nahrung, Maß der Bewegung usw.) und sorgfältig beobachtet; nur solche Exemplare, bei denen der Heilungsverlauf und der Allgemeinzustand nichts zu wünschen übrig ließen und bei denen das Gewicht auch nach der Operation konstant blieb oder zunahm, wurden zu weiteren Blutuntersuchungen herangezogen.

Solche ganz tadellose Hunde zu erhalten ist nun durchaus nicht so leicht. Bei den meisten physiologisch-chirurgischen Versuchen fällt eine mäßige Wundeiterung kaum ins Gewicht, man übersieht sie daher leicht und bezeichnet den Operationserfolg als einwandsfrei. Richtet man aber sein Augenmerk auf derartige Dinge, so begegnet man ihnen auch bei größter Sorgfalt recht häufig; da es sich nun nicht von der Hand weisen läßt, daß selbst eine Störung des Wundverlaufs, die das Allgemeinbefinden weiter nicht beeinflußt, eine ungünstige Wirkung auf die Blutbeschaffenheit ausüben könnten, so mußte, obwohl von unserer Seite alles geschah, um solche Störungen hintanzuhalten, dennoch leider so manche Reihe von Untersuchungsergebnissen schließlich als nicht ganz einwandfrei ausgeschieden und die aufgewendete Mühe und Zeit von Wochen verloren gegeben werden.

Nur die vorübergehende Sekretion einiger Tropfen Eiter aus einem einzelnen oberflächlichen Stichkanal in der Haut, so-

wie eine vorübergehende, etwas stärkere, seröse Absonderung der Wunde haben wir in einigen Fällen nicht zum Anlaß genommen, das betreffende Tier zu verwerfen.

Wir haben übrigens später bei den Kontrollversuchen die Erfahrung gemacht, daß selbst mäßige eitrige Sekretion von mehreren Stichkanälen in der Hautwunde, wie sie sich zufällig bei einem der Kontrolltiere einstellte, auf die Blutzusammensetzung gar keinen Einfluß habe. Doch empfahl es sich immerhin, in den Kastrationsversuchen möglichst rigoros vorzugehen, und wir haben deshalb auch in der nachfolgenden Zusammenstellung nur diejenigen kastrierten Tiere angeführt, bei denen der Wundverlauf ein absolut tadelloser war und eine Reihe von Hunden nicht berücksichtigt, bei denen zwar derselbe Effekt eintrat wie bei den tadellosen Tieren, bei denen aber Wundeiterungen, Hautkrankheiten usw. uns das Resultat nicht einwandsfrei erscheinen ließen.

Über die systematischen Blutuntersuchungen, die an den Tieren, wie bemerkt, stets mehrmals vor der Operation und dann nach dem Eingriff in kurzen Zwischenräumen vorgenommen wurden, haben wir folgendes zu bemerken:

Wir hatten anfangs versucht, Blut aus größeren Gefäßen (Venen oder Arterien) zur Untersuchung zu verwenden. Da sich das Aufsuchen von tieferliegenden Gefäßen, vor allem wenn es in kurzen Zwischenräumen oft wiederholt werden muß, nicht wohl bewerkstelligen läßt, ohne daß die Blutentnahme oder ihre Folgen selbst schon zu einer Schädigung und damit zur Trübung der Resultate führen können, entnahmen wir im Anfang unserer Arbeit das Blut aus Venen des Ohres. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß diese Methode absolut unverwendbar war. Wir erhielten bei Untersuchungen an demselben gesunden Tier so inkonstante Werte, die Blutkörperchen- und Hämoglobinzahlen differierten an aufeinander folgenden Tagen so bedeutend, daß wir diesen Weg aufgeben mußten. Nach vielen fruchtlosen Versuchen hat sich als das einzig korrekte Verfahren die Untersuchung von Kapillarblut erwiesen, das durch einen Einstich mit einem nicht zu kleinen, ziemlich breiten und sehr scharfen Lanzenmesser in die Pfote gewonnen wird. Doch eignet sich zu dieser Methode der Blutentnahme (und damit zu den Untersuchungen überhaupt) durchaus nicht jedes Tier.

Man entnimmt das Blut am besten aus den Ballen einer Vorderpfote; dabei ist genau darauf zu achten, daß das Blut sofort nach dem Einstich in einem großen Tropfen hervorquillt. Dies geschieht nun durchaus nicht immer; manche Hunde haben eine sehr fett-

reiche, in ihren oberen Schichten gefäßarme Kutis, oder die Pfoten sind schlaff und mager; in beiden Fällen sickert das Blut nur langsam aus der Tiefe des Einstichs hervor; die Bestimmungen sind dann ganz unzuverlässig, sie fallen — meist — zu hoch aus; offenbar weil den Blutkörperchen Zeit gelassen wird zu sedmentieren, sie gelangen dann in größerer Zahl in die Mischpipette; oder zu niedrig, wenn man das Blut aus den oberen Schichten des Tropfens entnimmt. Solche Hunde sind natürlich ganz untauglich; besonders im Anfang mußten wir viel Lehrgeld zahlen und manche Tiere früher oder später aus unseren Versuchsreihen ausschalten. Später gewinnt man einige Übung in der Beurteilung der Pfoten und kann sich dann unangenehme Enttäuschungen und manchen Ärger ersparen. Ubrigens geht auch bei ganz verläßlichen Pfoten durchaus nicht jedesmal alles nach Wunsch; in solchen Fällen wurde natürlich auch von einer Blutbestimmung aus dem betreffenden Einstich Abstand genommen.

Der erste Tropfen nach dem Einstich wurde mit einem reinen Tuche abgewischt und erst das hierauf ohne jeden Druck gutfließende Blut aufgesaugt. Die Pfote mußte natürlich rein und ganz trocken sein; eine Reinigung mit Alkohol und Äther wurde grundsätzlich nicht angewendet.

Zur Bestimmung des Hämoglobingehaltes bedienten wir uns des Hämometers von Fleischl-Miescher, das sich uns in diesen Tierversuchen (wie auch in zahllosen Untersuchungen am Menschen während der letzten Jahre) als ein ganz ausgezeichneter und verläßlicher Apparat erwiesen hat. Bei Einhaltung der Vorschriften, die namentlich Veillon (34) empfohlen hat, haben wir den festen Eindruck gewonnen, daß — korrekte Blutentnahme vorausgesetzt — die Fehler der Bestimmungen mit unserem Instrument über wenige Promille des absoluten Hämoglobingehaltes bestimmt nicht hinausgingen.

Alle unsere Hämoglobinzahlen bedeuten im folgenden absolute Hämoglobinwerte (Gewichtsprozente).

Die Zahl der roten Blutkörperchen wurde aus dem Mittel von 10 großen (160 kleinen) Quadraten der Thoma-Zeißschen Zählkammer bestimmt. Es sei hier bemerkt, daß nur große Übung, peinlichste Akkuratesse bei raschem Arbeiten und das genaue Einhalten bestimmter Vorschriften (Größe des Tropfens, Auflegen des Deckglases, Verteilung der Newtonschen Ringe, Vermeidung jeder überflüssigen Bewegung des Präparats usw.) verläßliche Resultate gewährleisten.

In vor kurzem publizierten Untersuchungen kommt Brünings (33) zu dem Schluß, daß alle Blutkörperchenzählungen, die mit der üblichen Methodik in der Thoma-Zeißschen Kammer vorgenommen werden, mit außerordentlich großen Fehlern behaftet seien, weil von dem Moment des Aufbringens des Tropfens auf den Kammertisch bis zum Auflegen des Deckglases die Blutkörperchen sedimentieren und dann in dem fertigen Präparat ungleichmäßig verteilt sind: in den zentralen Partien dichter, in den peripheren in größeren Zwischenräumen liegen. Brünings hat eine Kammer konstruiert, in der sich eine vollkommen gleichmäßige Verteilung der Körperchen erzielen läßt.

Brünings Untersuchungen sind sicher außerordentlich interessant und wertvoll. Doch können wir nicht glauben, daß dadurch die Resultate aller Zählungen in der alten Kammer, wenn sie nur sorgfältig und mit gewissen Kautelen vorgenommen worden sind, entwertet werden. Jeder, der viel Blutkörperchen gezählt hat, weiß, daß die Zählmethode mit der Thomaschen Kammer relativ wenig verläßlich und schon bei geringem Mangel an Sorgfalt mit großen Fehlern behaftet ist. Auch wir sind der Ansicht, daß ein großer Teil der in der Literatur niedergelegten Zählungsresultate nur als Annäherungswerte aufzufassen sind. Wir haben deshalb alle Vorsichtsmaßregeln stets genau eingehalten und insbesondere Gewicht darauf gelegt, daß den Körperchen zum Sedimentieren möglichst wenig Zeit gelassen werde. Nach dem Erscheinen der Brüningsschen Arbeit haben wir die Zeit, die bei unserer Art zu arbeiten zwischen dem Aufbringen des Tropfens und seiner Verteilung durch das Auflegen des Deckglases verstrich, bestimmt und gefunden, daß sie nicht mehr als höchstens 5 Sekunden betrug. Dazu muß allerdings (was bei uns immer der Fall war) alles, vor allem das geputzte Deckglas vor dem Auftragen des Tropfens schon bereit liegen. Auf gleichmäßige Verteilung der Körperchen im Präparat haben wir stets sorgsam geachtet und wir glauben, daß man die Verteilung bei einiger Übung und bei Durchmusterung mit schwacher Vergrößerung doch recht wohl beurteilen kann. Jedes Zählpräparat, das uns nicht gleichmäßig schien, haben wir verworfen.

Wir sehen einen Beweis dafür, daß unsere Zählresultate trotz der Ausführungen Brünings wohl brauchbar sind, darin, daß Unregelmäßigkeiten (zickzackförmiges Ansteigen und Absinken der Werte, wie es bei größeren Fehlern notwendig vorkommen mußte) in den Blutkörperchenwerten bei unseren Versuchstieren vor der Kastration, also während des Normalzustandes der Tiere, fast gar nicht zu beobachten waren, vor allem aber darin, daß sich fast durchwegs ein weitgehender Parallelismus der Körperchenkurve mit der Kurve der Hämoglobinwerte zeigt, welch letztere wir allerdings, wie oben bemerkt, für recht verläßlich halten.

Wir gehen nunmehr zur Besprechung unserer Versuche über. Diese erstrecken sich auf 2 Reihen von Beobachtungen:

1. Kastrierte Tiere,

2. Kontrollversuche, in welchen statt der Kastration eine andere abdominale Operation vorgenommen wurde.



Was die Kastrationsversuche anlangt, so stehen uns 13 nach jeder Richtung einwandsfreie Tiere zur Verfügung. Dies scheint auf den ersten Blick nicht sehr viel zu sein. Bedenkt man jedoch, daß zu den ca. 200 Hämoglobinbestimmungen und ebensovielen Blutkörperchenzählungen an diesen Tieren noch ein paar hundert Bestimmungen kommen, deren Resultate nicht verwertet werden konnten, weil sich die betreffenden Tiere später als unbrauchbar erwiesen, weil sie interkurrent erkrankten, oder weil der Heilungsverlauf der Operationswunde kein absolut tadelloser war, so wird man es begreiflich finden, daß wir nach ca. 3jähriger Arbeit uns mit den erwähnten 13 Versuchen zufrieden gaben. Das war um so eher möglich, als diese Versuche, wie aus dem folgenden hervorgehen wird, alle in demselben Sinne sprachen und weil — was wir eigens hervorheben möchten — sich auch nie die Andeutung eines entgegengesetzten Resultates ergab.

Das Verhalten der Blutwerte bei den kastrierten Tieren wird am besten aus den folgenden Beispielen ersichtlich.

Hündin Nr. I.

Datum	Rote Blutkörperchen	Absoluter Hämoglobingehalt
11. September	7 800 000	$17^2/_3$ Proz.
14. "	7 950 000	$18^2/_3$ "
Kastration am 14. September.		
17. September	6 500 000	$16^1/_6$ Proz.
19. "	6 600 000	$16^1/_2$ "
24. "	5 700 000	$16^2/_3$ "
27. "	5 900 000	15 "
30. "	5 950 000	$14^2/_3$ "
3. Oktober	7 000 000	$15^1/_3$ "
7. "	7 000 000	$16^1/_6$ "
10. "	6 850 000	$17^1/_3$ "
16. "	7 000 000	19 "

Hündin Nr. X.

Datum	Rote Blutkörperchen	Absoluter Hämoglobingehalt
30. Mai	7 400 000	$16^2/_3$ Proz.
Kastration am 1. Juni		
4. Juni	7 550 000	$16^2/_3$ Proz.
6. "	6 800 000	$17^1/_6$ "
13. "	7 350 000	$16^2/_3$ "
18. "	6 850 000	16 "
24. "	5 550 000	14 "
27. "	4 950 000	13 "

Datum	Rote Blutkörperchen	Absoluter Hämoglobingehalt
2. Juli	5 250 000	12 Proz.
9. "	3 800 000	$9^1/_3$ "
16. "	4 950 000	10 "
19. "	—	10 "
25. "	4 300 000	$9^2/_3$ "
30. "	3 950 000	$10^1/_3$ "
3. August	5 200 000	10 "
12. "	5 050 000	13 "
19. "	5 800 000	$13^1/_3$ "
3. September	6 100 000	$15^1/_2$ "

Die angeführten beiden Beispiele zeigen, daß das Absinken der Blutwerte oft ein recht bedeutendes war.

Als drittes Beispiel führen wir absichtlich dasjenige Tier an, bei dem das Absinken der Blutwerte zwar noch deutlich, aber (besonders bei der Blutkörperchenzahl) viel geringer war, auch nicht unmittelbar nach der Kastration, sondern erst etwas später eintrat (wir kommen auf diesen Punkt weiter unten noch zurück). Es handelte sich um ein etwas älteres Tier.

Hündin Nr. XII.

Datum	Rote Blutkörperchen	Absoluter Hämoglobingehalt
4. Januar	6 900 000	18 Proz.
14. "	7 050 000	18 "
Kastration am 14. Januar.		
17. Januar	7 050 000	18 Proz.
23. "	6 500 000	$18^1/_3$ "
27. "	6 600 000	$16^1/_3$ "
30. "	7 100 000	17 "
3. Februar	7 500 000	$17^1/_3$ "

Hier sind (wahrscheinlich des höheren Alters des Versuchstieres wegen) die Verhältnisse, die in den beiden früher mitgeteilten Beispielen und bei einer Anzahl anderer Tier sehr markant zum Ausdruck kamen, gewissermaßen nur angedeutet.

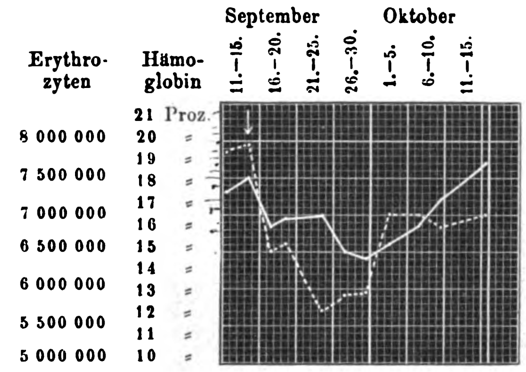
Man sieht aus diesen Beispielen vor allem, daß **nach der Kastration Hämoglobingehalt und Zahl der Blutkörperchen beträchtlich oder doch wenigstens deutlich absinken.**

Dieses Sinken der Blutwerte trat bei allen kastrierten Tieren ausnahmslos ein.

Wir sehen daher von einer detaillierten Wiedergabe der Versuchsprotokolle hier ab, und stellen die Resultate in Form von Kurven dar (vergl. Kurve 1—13).

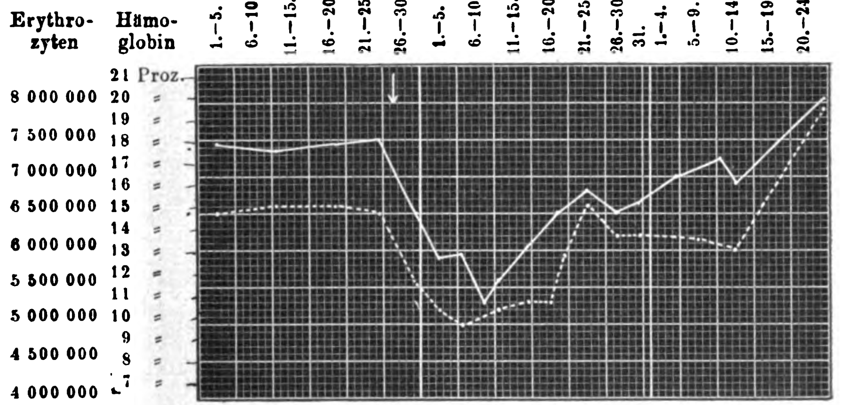
Kurve 1. **Hündin I. Kastration am 14. September.**

September Oktober



Kurve 2. **Hündin II. Kastration am 27. September.**

September Oktober November



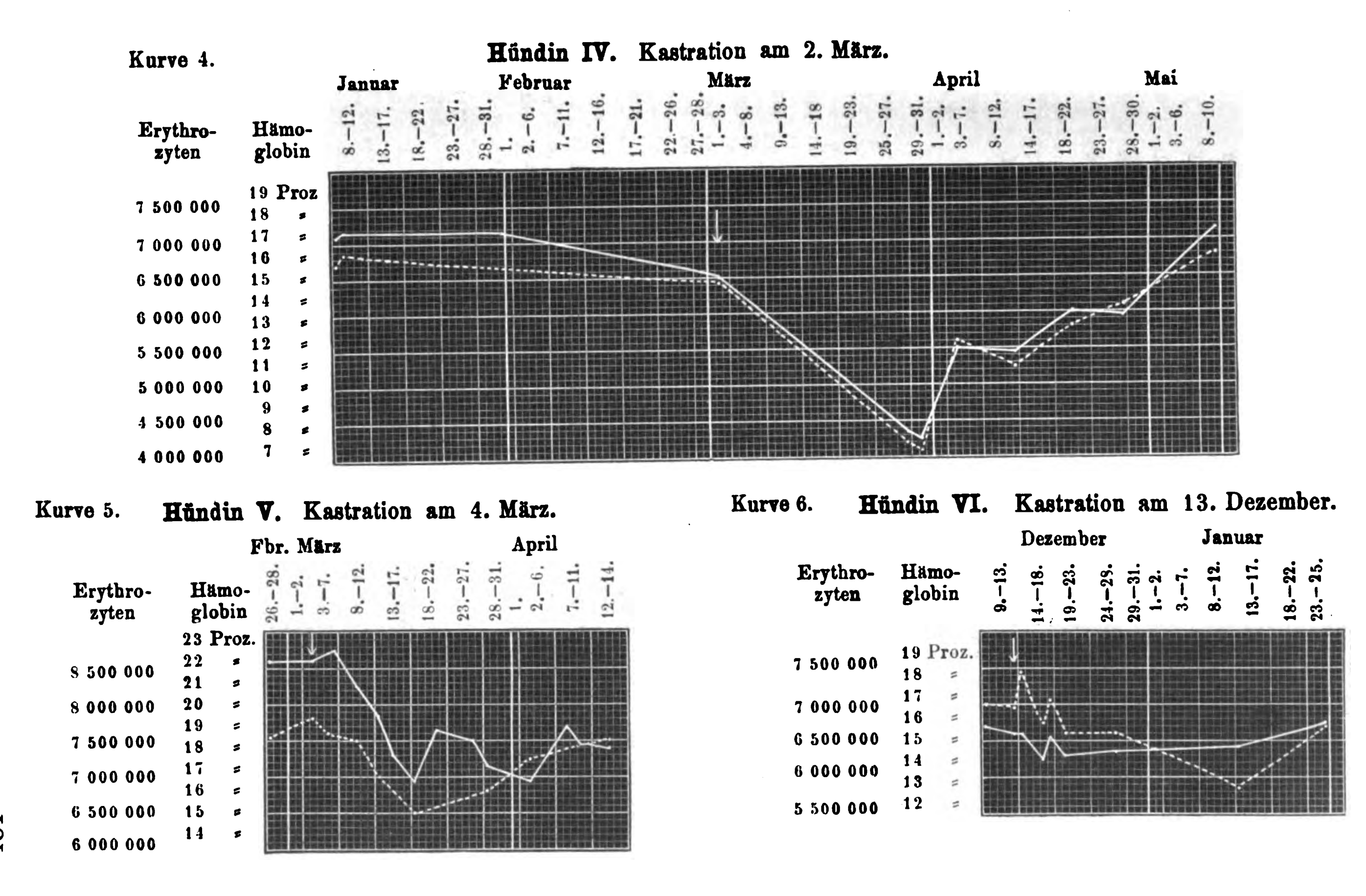
Kurve 3. **Hündin III. Kastration am 2. Februar.**

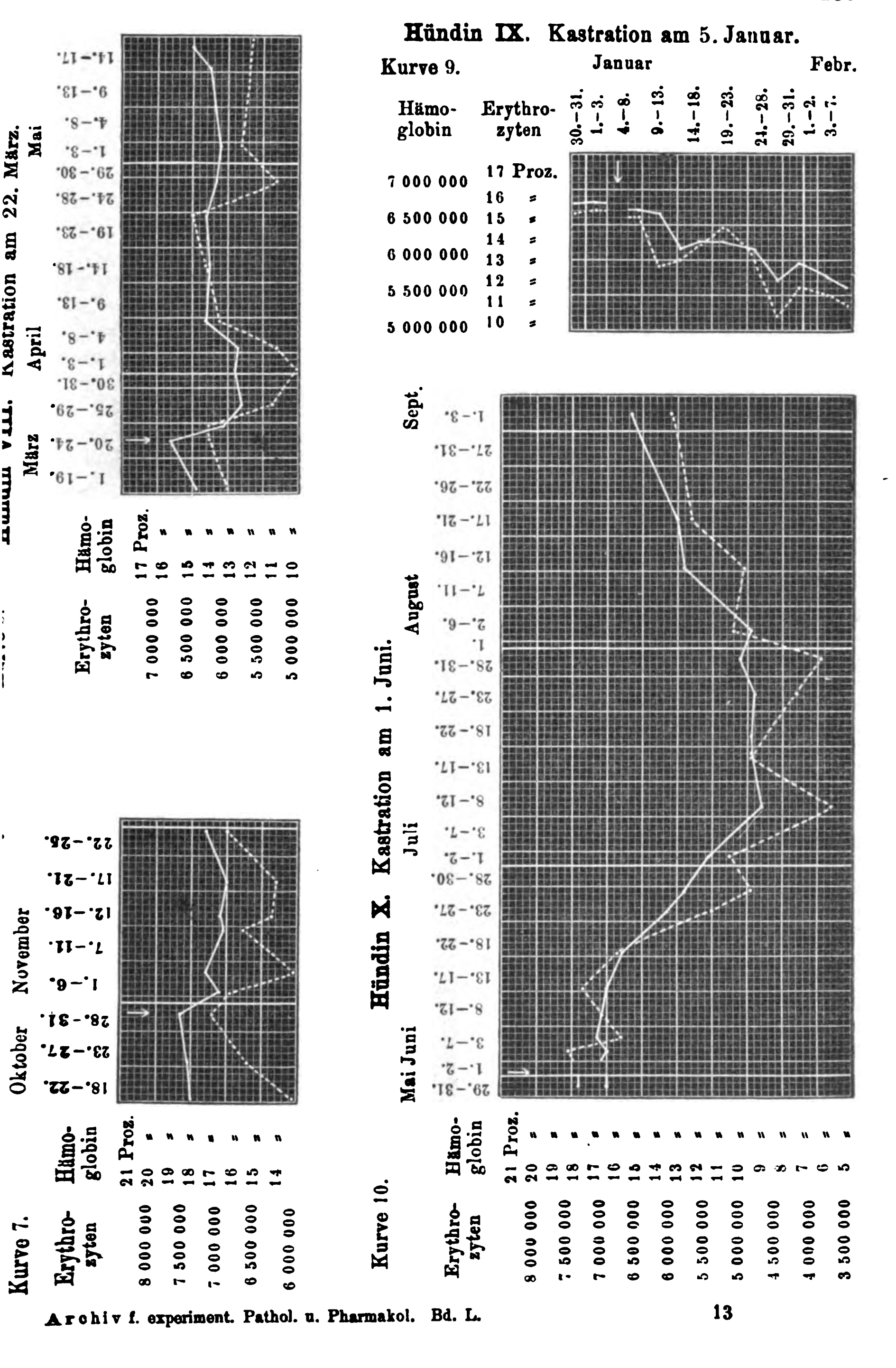
Jan. Februar März

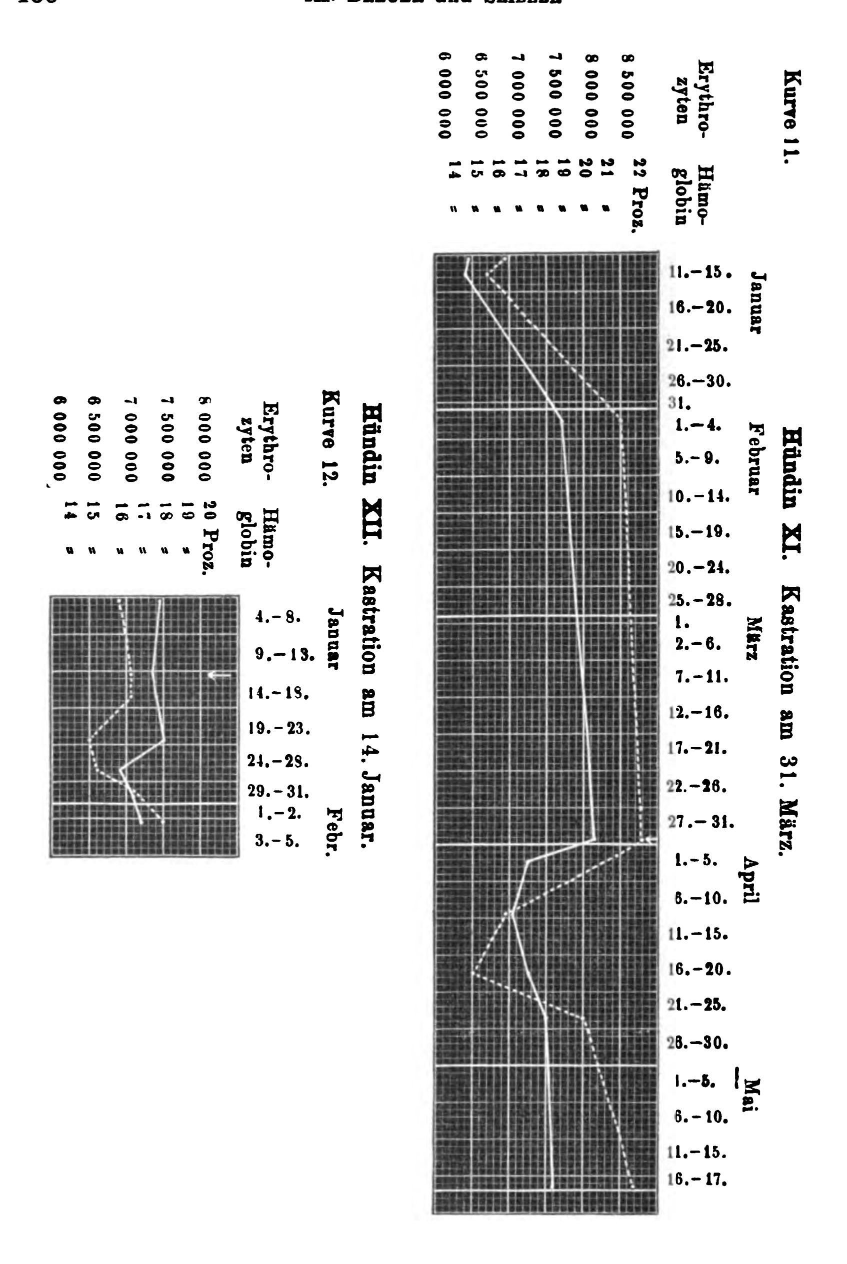
Erythro-zyten Hämo-globin

25.–29. 30.–31. 1.–3. 4.–8. 9.–13. 14.–18. 19.–23. 24.–28. 1.–5. 6.–10. 11.–15.

22 Proz.
8 500 000 21
8 000 000 20
19
7 500 000 18
17
7 000 000 16
6 500 000 15
14
6 000 000 13
12
5 500 000 11
5 000 000 10


Kurve 4.
Hündin IV. Kastration am 2. März.
Januar
Februar
März
April
Mai
Erythro-zyten
Hämo-globin
8.—12.
13.—17.
18.—22.
23.—27.
28.—31.
1.
2.—6.
7.—11.
12.—16.
17.—21.
22.—26.
27.—28.
1.—3.
4.—8.
9.—13.
14.—18
19.—23.
25.—27.
29.—31.
1.—2.
3.—7.
8.—12.
14.—17.
18.—22.
23.—27.
28.—30.
1.—2.
3.—6.
8.—10.
7 500 000
7 000 000
6 500 000
6 000 000
5 500 000
5 000 000
4 500 000
4 000 000
19 Proz
18 „
17 „
16 „
15 „
14 „
13 „
12 „
11 „
10 „
9 „
8 „
7 „
Kurve 5.
Hündin V. Kastration am 4. März.
Fbr. März
April
Erythro-zyten
Hämo-globin
26.—28.
1.—2.
3.—7.
8.—12.
13.—17.
18.—22.
23.—27.
28.—31.
1.
2.—6.
7.—11.
12.—14.
8 500 000
8 000 000
7 500 000
7 000 000
6 500 000
6 000 000
23 Proz.
22 „
21 „
20 „
19 „
18 „
17 „
16 „
15 „
14 „
Kurve 6.
Hündin VI. Kastration am 13. Dezember.
Dezember
Januar
Erythro-zyten
Hämo-globin
9.—13.
14.—18.
19.—23.
24.—28.
29.—31.
1.—2.
3.—7.
8.—12.
13.—17.
18.—22.
23.—25.
7 500 000
7 000 000
6 500 000
6 000 000
5 500 000
19 Proz.
18 „
17 „
16 „
15 „
14 „
13 „
12 „


Kastration am 22. März.
März
April
Mai
Erythro-
zyten
Hämo-
globin
Kurve 7.
Oktober
November
Hündin IX. Kastration am 5. Januar.
Kurve 9.
Januar
Febr.
Hämo-
globin
Erythro-
zyten
Hündin X. Kastration am 1. Juni.
Kurve 10.
Mai Juni
Juli
August
Sept.



Zum Verständnis dieser Kurven möchten wir folgendes bemerken: Hämoglobingehalt und Blutkörperchenzahl jedes Tieres wurden in dasselbe Liniensystem eingezeichnet. Dabei nahmen wir nach den Erfahrungen bei der Mehrzahl der gesunden Tiere an, daß:

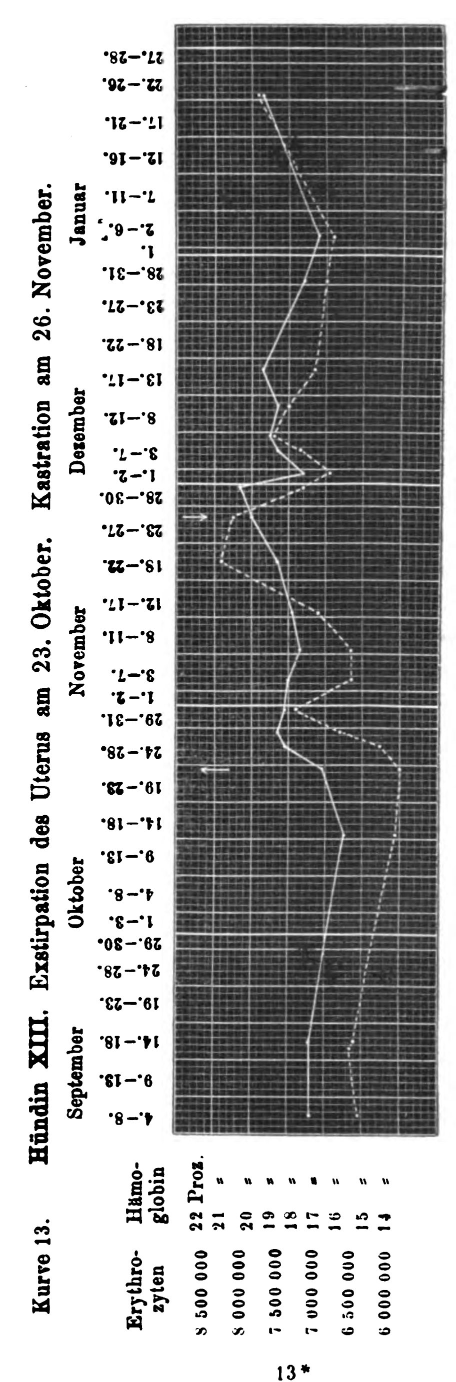
8 000 000 Erythrozyten 20 Proz.,
6 500 000 „ 15 „
5 000 000 „ 10 „
3 500 000 „ 5 „
Hämoglobin (Gewichtsprozente) entsprechen.

(Daß dieses Verhältnis nicht bei jedem Tiere zutrifft, sondern daß bei manchen gesunden Individuen der Färbeindex der Erythrozyten ein etwas höherer oder niedriger ist, ergibt sich aus den Anfangsstücken einiger Kurven, z. B. XIII, XI, V, II).

Von den beiden Linien stellt stets die glatt ausgezogene den Verlauf der Hämoglobinwerte, die punktierte den der Körperchenzahlen dar.

Die Blutwerte in der meist mehrwöchentlichen Beobachtungszeit vor der Operation sind nur in einigen Kurven sämtlich eingezeichnet (z. B. in II, IV, XI, XIII); die anderen Tiere, bei denen eine vorläufige Blutuntersuchung niedrige Werte ergab und der Ernährungszustand ein solcher war, daß man die niedrigen Blutwerte eventuell ihm zur Last legen konnte, wurden wochenlang im Institut gehalten. Bei ihnen sind nur die letzten Werte vor der Operation, die gewissermaßen die Normalwerte für das betreffende Individuum bei gutem Ernährungszustande darstellen, in die Kurve aufgenommen.

Abgeschlossen wurden unsere Versuche im allgemeinen dann, wenn nach dem durch die Kastration bewirkten Absinken die Blutwerte ungefähr wieder auf ihre frühere Höhe zurückgekehrt waren. Bei einigen Tieren mußte der Versuch aus äußeren Gründen (Überfüllung



Kurve 13. Hündin XIII. Exstirpation des Uterus am 23. Oktober. Kastration am 26. November.

des Stalles mit Versuchstieren) schon etwas früher abgebrochen werden; zweimal (in Fall III und IX) mußten die Blutuntersuchungen schon früher, während die Kurve noch abstieg, eingestellt werden, weil eine schwere Verletzung durch ein anderes Tier resp. eine plötzliche akut fieberhafte Erkrankung die Blutwerte von diesem Zeitpunkte an nicht mehr beweisend erscheinen ließ. —

Wir gehen nun zur detaillierteren Besprechung und Diskussion der Resultate über:

Der Abfall der Werte des Hämoglobins und der Erythrozyten ging in den einzelnen Fällen ziemlich parallel, d. h. der Färbeindex des Blutes bleibt nach der Kastration ziemlich unverändert (im Gegensatz zur typischen menschlichen Chlorose). Bei den vorübergehenden Divergenzen, die auf einigen Kurven zu sehen sind, macht es den Eindruck, als ob der Blutkörperchenwert als der leichter beeinflußbare um den Hämoglobinwert herumschwanke. Doch ist hier zu bemerken, daß Fehler bei der Körperchenzählung, der vielen Fehlerquellen der Methode wegen, vielleicht auch einem Teil der Unregelmäßigkeiten zugrunde liegen dürften, während die regelmäßig und meist ohne plötzliche Knickungen verlaufende Hämoglobinkurve der tatsächlichen Blutveränderungen wohl genau entspricht.

Der Beginn des Abfalls der Blutwerte fällt meistens in die ersten Tage nach der Kastration — nicht immer (vergl. die Kurven V, IX, X, in denen in den ersten Tagen die Werte gleichbleiben oder sogar ein wenig ansteigen). Es ist natürlich möglich, daß das plötzliche Absinken der Blutwerte, wie es in der Regel rasch nach der Operation auftritt, ein kombinierter Effekt des Verlustes der Eierstöcke und des Traumas der Operation sei. Daß das wesentliche dabei aber das Fehlen der Ovarien ist, und der Eingriff nur vielleicht das plötzliche Einsetzen der Blutveränderungen verschuldet, wird später noch ausführlich bewiesen werden. Außerordentlich wichtig aber ist, daß das Absinken in der Mehrzahl der Fälle noch wochenlange allmählich und gleichmäßig andauerte, nachdem die eventuelle Schädigung des operativen Eingriffes längst vorüber sein mußte. Wie oben erwähnt wurde, befanden sich die Tiere fast regelmäßig am Tage nach der Kastration so wohl, daß sie umherliefen, fraßen und trotz des Fastens am Tage der Operation gar keinen Gewichtsverlust erkennen ließen. Nach einer Woche konnten sie wohl durchwegs als vollkommen gesund gelten und doch dauerte bei aus-

gezeichnetem Allgemeinbefinden und unter manchmal recht bedeutender Gewichtszunahme das Absinken der Blutwerte nach wochenlange an und der tiefste Stand wurde z. B. vom Tiere Nr. IV erst nach 28, von Nr. X erst nach 40 Tagen erreicht.

Der Anstieg der Werte, nachdem der tiefste Punkt erreicht war, vollzog sich in verschieden langer Zeit, die zwischen 2 und 8 Wochen schwankte; — je tiefer der Abfall, desto länger dauerte es gewöhnlich, bis das Blut auf dem status quo ante angelangt war.

Was dies Maß der Verminderung der Blutwerte nach der Kastration betrifft, so schwankt es recht beträchtlich, ohne daß wir imstande wären zu sagen, warum das eine Tier unter im übrigen gleichen Verhältnissen um so viel stärker reagiert habe, als das andere. Nur das eine läßt sich sagen, daß im allgemeinen Tiere, die älter waren (etwa gegen ein Jahr), träger und weniger ausgiebig zu reagieren schienen, als solche zwischen $^1/_2$ und $^3/_4$ Jahren. Die Verminderung des absoluten Hämoglobingehaltes beträgt in den wenig prägnanten Fällen (z. B. VI, VII) nicht viel über 1 Proz., die Abnahme der Körperchenzahl nicht über eine Million. Dagegen ist in den Fällen II, IV, X eine Verminderung des absoluten Hämoglobinwertes um 7—10 Proz. (das entspräche etwa einen Abfall des relativen Hämoglobingehaltes bestimmt mit dem gewöhnlichen Hämometer von Fleischl oder Gowers von 45 – 70 Proz.) und eine Verminderung der Körpercherzahl um $2^1/_2$—$3^1/_2$ Millionen zu beobachten.

In einigen unserer Fälle (z. B. VIII, V) stellten die Kurven (und zwar auch die Hämoglobinkurve) keine annähernd regelmäßig ab- und dann wieder ansteigenden Linien dar, wie in den anderen Fällen, sondern sie verlaufen mit starken Schwankungen, Kurve VIII zeigt ein 2 maliges Absinken und Wiederansteigen. Worauf dieser Verlauf zu beziehen sei, wissen wir nicht. Man wird sich vielleicht vorstellen können, daß die Einwirkung, die die Ovarien nach allem auf die Konstanterhaltung des Blutzustandes offenbar besitzen, einige Zeit nach der Kastration vikariierend von anderen Organen übernommen werde, und daß in den fraglichen Fällen dieses vikariierende Eintreten nur unregelmäßig und zunächst nicht dauernd erfolgt sei. Doch das ist vorläufig mehr als hypothetisch und es empfiehlt sich wohl nicht, darauf näher einzugehen.

Die Resultate unserer Untersuchungen lassen sich kurz dahin zusammenfassen, daß nach der Kastration junger Hündinnen ausnahmslos bei völligem Wohlbefinden der Tiere und bei gleichbleibenden oder zu-

nehmendem Körpergewicht ein Sinken, sowohl des Hämoglobingehaltes des Blutes als der Körperchenzahl eintrat[1]).

Wir haben unsere Untersuchungen über den Einfluß der Kastration auf das Blutbild von vorneherein auf den Hämoglobingehalt und die Blutkörperchenzahl beschränkt und können deshalb über eventuelle Veränderungen der Leukozytenzahl oder über morphologische Veränderungen des Blutbildes, sowie über den Zustand der hämatopoetischen Organe, z. B. des Knochenmarkes, keine genaueren Angaben machen. So viel läßt sich aber aus der Betrachtung der Zählpräparate wohl behaupten, daß wesentliche Veränderungen in diesen Beziehungen nicht vorgelegen haben dürften. Bei einigen Versuchstieren mit sehr starkem Abfall der Erythrozytenzahlen (z. B. Tier Nr. X), haben wir zurzeit des Tiefstandes und der Regeneration einzelne kernhaltige rote Körperchen vom Typus der Normoblasten gesehen und auch in gefärbten Trockenpräparaten festgestellt.

Das ist weiter nicht verwunderlich, denn es handelt sich z. B. in Fall X um eine Reduktion der Körperchenzahl um mehr als die Hälfte (das entspräche etwa beim Menschen einer Verminderung der Erythrozytenzahl von 4,5 Millionen auf knapp $2^1/_4$ Millionen.

War es auch nach dem ganzen Verlauf von vorneherein recht unwahrscheinlich, daß die Veränderungen in der Blutbeschaffenheit nach der Kastration nicht auf Rechnung der Entfernung der Ovarien kämen, sondern als Folge der Laparotomie resp. der Narkose aufzufassen seien, so haben wir es doch für notwendig gehalten, uns in dieser Beziehung durch einige Kontrollversuche sicherzustellen. (Vergl. No. XIII—XVI S. 191.)

In Fall XIV und XV wurde bei jungen weiblichen Tieren, die nach denselben Gesichtspunkten ausgewählt waren, wie jene für die Kastration, die supravaginale Amputation des Uterus per la-

---

1) Wir bemerken ausdrücklich, daß dieses Sinken der Blutwerte nicht nur in den mitgeteilten 13 Versuchen, sondern auch bei jenen kastrierten Tieren erfolgte, die schließlich verworfen werden mußten, weil sich bei ihnen nicht ausschließen ließ, daß das beobachtete Sinken der Blutwerte vielleicht von dem nicht ganz einwandsfreien Wundverlauf oder von einer interkurrenten Affektion (Husten, Hautkrankheit) herrühre. Aber ausnahmslos bei jedem kastrierten Tier stellte sich das erwähnte Sinken der Blutwerte ein, nicht einmal war etwa (wie in den später besprochenen Kontrollversuchen) ein Steigen zu beobachten, und darum können die mitgeteilten Versuche tatsächlich als vollkommen beweisend gelten.

parotomiam vorgenommen. Die Tuben wurden an ihrem uterinen Ende doppelt ligiert und durchschnitten.

Hündin XIV. Exstirpation des Uterus am 25. Mai.

Kurve 14.

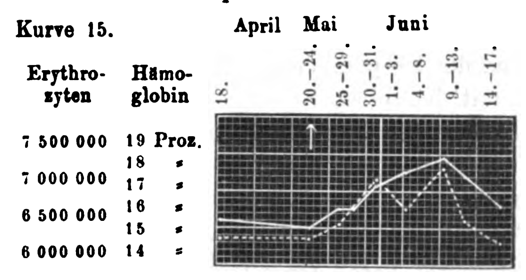
Mai Juni Juli

18.–22. 23.–27. 28.–31. 1. 2.–6. 7.–11. 12.–16. 17.–21. 22.–26. 27.–30. 1. 2.–6.

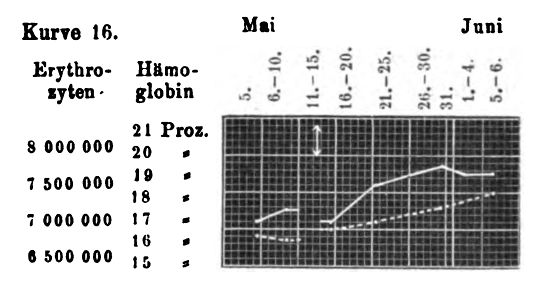
Erythro-zyten Hämo-globin

24 Proz.
9 000 000 23 „
8 500 000 22 „ 21 „
8 000 000 20 „ 19 „
7 500 000 18 „ 17 „
7 000 000 16 „
6 500 000 15 „

Hündin XV. Exstirpation des Uterus am 22. Mai.



Hündin XVI. Resektion eines Stückes Netz am 12. Mai.



Die Größe der Laparotomiewunde, die Dauer der Narkose, der Blutverlust, entsprachen denjenigen bei den kastrierten Tieren.

Diese Versuche hatten nun das sehr merkwürdige und auffallende Ergebnis, daß Hämoglobingehalt und Blutkör-

perchenzahl nach dieser Operation nicht nur nicht absanken, sondern im Gegenteil anstiegen, um nach einiger Zeit wieder zu den früheren Werten zurückzukehren. Als Beispiel diene:

Hündin Nr. XV.

Datum	Rote Blutkörperchen	Absoluter Hämoglobingehalt
18. April	6 350 000	$15^1/_3$ Proz.
22. Mai	6 350 000	15 „
Exstirpation des Uterus am 22. Mai.		
26. Mai	6 550 000	16 Proz.
28. „	6 750 000	16 „
31. „	7 150 000	17 „
4. Juni	6 750 000	$17^1/_2$ „
9. „	7 300 000	$17^2/_3$ „
12. „	6 600 000	$17^1/_3$ „
17. „	6 300 000	16 „

In diesem, sowie im Fall XIV beträgt die Steigerung des absoluten Hämoglobingehaltes ca. 3 Proz. (= ca. 20 Proz. Fleischl), die Vermehrung der Körperchenzahl 1—$1^1/_2$ Millionen. — In Fall XIII wurde zuerst, mit demselben Effekt, die Amputation des Uterus vorgenommen und später die Kastration ausgeführt, die das gewöhnliche Absinken der Blutwerte zur Folge hatte. (Vergl. die Kurve 13, S. 187).

Diese Versuche sind zu wenig zahlreich, als daß wir aus ihnen folgern könnten, die Entfernung des Uterus führe regelmäßig zu einer Steigerung der Blutwerte und bilde also in dieser Beziehung einen der Kastration in ihren Wirkungen entgegengesetzten Eingriff. Aus demselben Grunde möchten wir uns auch aller Deutungsversuche für diese merkwürdige Erscheinung enthalten.

Als Kontrollexperimente zu den Kastrationsversuchen sind die Fälle VIII—XV, sowie Fall XVI (vergl. Kurve 16), in dem in Narkose per laparotomiam ein Stück Netz entfernt wurde, jedesfalls beweisend genug. Sie zeigen, daß das Absinken der Blutwerte bei den kastrierten Tieren kein Effekt des operativen Eingriffs oder der Narkose, sondern zweifellos eine Folge der Entfernung der Ovarien war.

Wir sind uns sehr wohl bewußt, daß die Ergebnisse, über die wir im vorstehenden referiert haben, zu einer Fortsetzung und Variation der Experimente nach verschiedenen Richtungen herausfordern. Es wäre die Abhängigkeit der Wirksamkeit der Kastration vom Alter, resp. der Geschlechtsreife der Tiere genauer zu stu-

dieren, als wir es bisher getan haben. Es wäre vor allem in Analogie mit den Erfahrungen an Drüsen mit innerer Sekretion (Thyreoidea, Hypophysis usw.) durch das Experiment exakt zu entscheiden, ob die Einverleibung von Ovarialsubstanz etwa den entgegengesetzten Einfluß auf die Blutbeschaffenheit äußere wie die Kastration, insbesondere ob das Absinken der Blutwerte nach der Entfernung der Ovarien durch gleichzeitige Behandlung mit Ovarialsubstanz verhütet werden und so der Effekt der Kastration kompensiert werden könne.

Wir haben zu Anfang unserer Versuche bei einem weiblichen Tier durch lange Zeit subkutane Injektionen von Ovarialsubstanz vorgenommen und zwar in Gestalt eines Preßsaftes, den die k. k. Hofapotheke in Wien (Direktor Gut) auf unsere Bitte aus frischen Kälberovarien[1]), durch Zerreiben mit Glaspulver und Auspressen dargestellt hatte. Bei diesem Tier erfolgte ohne weitere Schädigung des Befindens im Verlauf mehrere Monate ein sehr hohes Ansteiges der Blutwerte (Blutkörperchenzahl bis gegen 9 Millionen).

Doch beweist der eine Versuch natürlich nichts und weitere haben wir nicht angestellt, sondern uns auf die Beobachtung der Folgen der Kastration beschränkt.

Denn alle derartigen Versuche sind, wie uns unsere Erfahrungen gezeigt haben, wenn sie exakt und wirklich beweisend ausgeführt werden, — so außerordentlich mühevoll und zeitraubend, daß wir vorläufig von ihnen absehen mußten. Wir wären natürlich sehr erfreut, wenn sie etwa von anderer Seite aufgenommen und durchgeführt würden.

Auch eine Nachprüfung unserer hier mitgeteilten Kastrationsversuche würden wir natürlich mit Freude begrüßen: doch liegt es in der Natur der Sache, daß dabei alle jene peinlichen Vorsichtsmaßregeln beobachtet werden müßten, die wir selbst befolgt haben.

Erst nachdem wir unsere Untersuchungen schon abgeschlossen hatten, gelangten wir zur Kenntnis einiger Abhandlungen, die über ähnliche Versuche berichten. Wie aus dem folgenden Referat sich ergibt, sind diese Untersuchungsreihen zur Entscheidung der Frage nach dem Einfluß der Kastration auf die Blutbeschaffenheit so wenig geeignet, daß wir sie, so weit sie unseren Versuchen widersprechen, wohl kaum als eine Wider-

1) Wiewohl es zweifelhaft erscheinen mußte, daß das Ovarium eines Kalbes so wirkt wie das eines geschlechtsreifen Tieres, haben wir doch aus äußeren Gründen dieses Material verwendet.

legung derselben, und so weit sie mit ihnen übereinstimmen, kaum als eine Bestätigung auffassen müssen.

Pinzani (29) fand in einem Versuch bei einer ausgewachsenen Hündin (cagna adulta) nach der Kastration die Zahl der roten Blutkörperchen und das Hämoglobin vermehrt, die Zahl der weißen Blutkörperchen vermindert. Er machte nur eine Blutuntersuchung und zwar — soweit aus seinen Angaben zu entnehmen ist — frühestens 26 Tage (Heilungsdauer!) nach der Kastration, vielleicht auch später. Es ergab sich eine Zunahme der Erythrozyten um 917,153, eine Zunahme des Hämoglobins um 38 Proz. Fleischl und eine Abnahme der Leukozyten um 1919.

Anläßlich seiner Untersuchungen über den Eiweiß- und Fettstoffwechsel nach der Kastration bestimmte Lüthje (31) in einem Versuche an einer $2^1/_2$ Jahre alten Hündin die Zahl der roten und weißen Blutzellen und den Hämoglobingehalt des Blutes. Es wurden 13 Monate nach der Kastration (!) an 5 aufeinander folgenden Tagen Blutuntersuchungen vorgenommen. (Die gefundenen Zahlen der Erythrozyten bewegen sich trotzdem zwischen $5^1/_2$ und 7 Millionen!) Es ergaben sich keine nennenswerten Differenzen gegenüber einer nicht kastrierten Hündin (!) Über eine Blutuntersuchung des untersuchten Tieres selbst vor der Kastration wird nichts berichtet.

Die Schlüsse, die Pinzani und Lüthje aus ihren Versuchen ziehen, decken sich, wie man sieht, durchaus nicht mit unseren Resultaten; allerdings entsprechen die Versuchsbedingungen auch nicht annähernd den Erfordernissen, die eine experimentelle Untersuchung des Gegenstandes erheischt, vor allem ist das Intervall zwischen Kastration und Blutuntersuchung ein viel zu langes.

A. Monari (30) beschäftigt sich in einer Monographie der Chlorose eingehend mit der Pathogenese dieser Krankheit. Um den vielfach betonten Zusammenhang der Krankheit mit Veränderungen im Sexualapparat zu prüfen, untersuchte er an 6 weiblichen Kaninchen und an 3 Hündinnen den Einfluß der Kastration auf die Blutbeschaffenheit. Die Tiere erholten sich nach der Operation sehr bald und befanden sich dann in bester Verfassung. Von den Kaninchen blieb aber nur eines dauernd am Leben; 5 starben einige Wochen nach der Operation unter „komatösen Erscheinungen“ [1]). Bis zum Tode zeigte sich anläßlich der (nicht allzuhäufigen)

1) Sehr merkwürdig ist das sich nach 2—4 wöchentlichem Wohlbefinden bei den kastrierten Kaninchen entwickelnde und binnen wenigen Tagen zum Tode führende Koma, für das auch der Autor keine Erklärung anzugeben vermag. Eine an 4 anderen kastrierten Kaninchen vorgenommene interne und subkutane Behandlung mit Kalbsovariensubstanz bewirkte neben einer vorübergehenden Temperatursteigerung nur ein flüchtiges Aufleben der gesunkenen Körperkräfte, konnte aber den Tod, der wieder unter komatösen Erscheinungen eintrat, nicht einmal hinausschieben. Da man hier immerhin an die Möglichkeit einer Infektion denken mußte, wurden verschiedene Nährböden mit dem Herzblute und der Peritonealflüssigkeit von 2 kastrierten und im Koma verendeten Kaninchen beschickt: alle Platten blieben vollkommen steril. Bei zweizeitiger Ovariotomie (Intervall 2 Monate) blieben die (2) Tiere munter und gediehen sehr gut, wurden aber auffallend lebhaft, reizbar und rauflustig.



Blutuntersuchungen bei diesen Tieren keine wesentliche Veränderung des Blutbildes gegenüber den Verhältnissen vor der Entfernung der Ovarien.

Die drei kastrierten Hündinnen dagegen erholten sich nach der Operation sehr rasch und blieben dauernd gesund. Die ersten Blutuntersuchungen wurden 10 Tage nach der Kastration vorgenommen und ergaben eine Abnahme der Blutwerte bei der

1. Hündin um 3 Millionen rote Blutkörperchen und 5 Proz. Fleischl
2. „ „ 1 „ „ „ „ 4 „ „
3. „ „ $1^1/_2$ „ „ „ „ 27 „ „

Bei der zweiten Untersuchung (nach weiteren 10 Tagen) waren die Hämoglobinwerte angeblich wieder gleich denen vor der Kastration, während die Körperchenzahl bei Hündin 1 um $1^1/_2$, bei Hündin 2 um $^1/_2$ und bei Hündin 3 noch um 1 Million hinter den Zahlen vor der Operation zurückblieb. Die folgenden Untersuchungen (nach weiteren 14—30 Tagen) ergaben bei allen Tieren wieder normale Werte.

Monaris Resultate stehen also zu den unseren nicht im Gegensatz, denn 10 Tage nach der Kastration ergab sich bei allen 3 Tieren eine recht beträchtliche Abnahme der Erythrozyten und in einem Falle auch des Hämoglobins.

Die Divergenz der beiden Werte bei den Hündinnen 1 und 2 (besonders bei 1) ist allerdings sehr auffallend und läßt die Frage nicht unberechtigt erscheinen, ob hier nicht irgendwelche Fehler bei den Blutbestimmungen unterlaufen sind, um so mehr, als auch bei der zweiten Blutuntersuchung für das Hämoglobin im Gegensatz zu den Erythrozyten sich normale Werte ergaben. Das rasche Wiederansteigen des Hämoglobins bei der 3. Hündin (nach spätestens 10 Tagen war ein Defizit von 27 Proz. (!) Fleischl wieder ausgeglichen) und das vollkommen normale Verhalten des Blutes in allen 3 Fällen von der 3. Bestimmung an spricht natürlich durchaus nicht gegen einen Einfluß der Kastration auf die Blutbeschaffenheit; man bedenke nur die großen Intervalle zwischen den einzelnen Blutuntersuchungen (die 3. Blutbestimmung erfolgte bei der ersten Hündin 15, bei der zweiten 13 Tage und bei der dritten 1 Monat [!] nach der 2. Bestimmung) und betrachte einmal z. B. unsere Kurven Nr. I, VII u. XII.

Monari macht über das Alter seiner Versuchstiere keine Angaben; möglicherweise liegt in dem vorgeschrittenen Lebensalter auch eine Ursache für die geringen Wirkungen der Kastrationen bei seinen Hündinnen, vielleicht auch für die vollkommene Unwirksamkeit des Eingriffes in Bezug auf die Blutbeschaffenheit bei seinen Kaninchen. Scheint doch aus unseren Untersuchungen hervorzugehen, daß dem Alter der nahenden Geschlechtsreife eine besondere Empfindlichkeit des Blutes gegenüber dem Wegfall der Ovarien zukommt.

Nicht uninteressant namentlich mit Beziehung auf neuere Resultate bei der Kastration sind einige Versuche über die Rondino (32) berichtet. Er injizierte bei weiblichen Kaninchen Glyzerinextrakt von Kuhovarien und fand (allerdings schon bei Blutuntersuchungen wenige Stunden nach der Injektion) eine Vermehrung der Erythrozytenzahl. Dabei soll der Hämoglobingehalt unverändert geblieben sein (?). Bei schwangeren Kaninchen soll die Injektion zu keiner Veränderung im Blutbefund geführt haben;

allerdings konnten hier nur geringe Mengen Ovarialsaft injiziert werden, weil dieser auf schwangere Tiere viel giftiger wirkt (eine Angabe, die sich übrigens auch bei Bestion [12] findet). Die Versuche Rondinos sind wohl zu wenig zahlreich und nach ihrer ganzen Anlage zu wenig beweiskräftig, um viel daraus schließen zu können. Immerhin ist der entgegengesetzte Einfluß, den bei ihm die Einverleibung von Ovarialsubstanz gegenüber dem Verlust der Ovarien in unseren Versuchen hervorgerufen hat, nicht ohne Interesse; es stimmen diese Resultate einigermaßen mit dem einen oben erwähnten Versuch, in dem, allerdings bei weit länger fortgesetzter Injektion von Ovarialextrakt, Blutkörperchenzahl und Hämoglobin hoch anstiegen.

Wenn wir uns nun zum Schlusse die Frage vorlegen, was unsere Versuche lehren, so ergibt sich unseres Erachtens folgendes:

Zunächst steht wohl ohne Zweifel fest, daß bei jungen weiblichen Tieren die Kastration einen deutlichen Einfluß auf die Blutbeschaffenheit im Sinne eines Absinkens der Blutwerte ausübt und daß dieses Absinken nicht als eine Folge der operativen Verletzung oder der Narkose, sondern als eine Wirkung des Fortfalls der Ovarien aufzufassen ist. Das übrige Verhalten der kastrierten Tiere macht es außerordentlich wahrscheinlich, daß es sich dabei nicht um eine eigentliche Krankheit, sondern um eine Art von spezifischer isolierter Beeinflussung des Blutes handelt.

Die Blutveränderung ist eine vorübergehende; es macht den Eindruck, als ob das Fehlen der Ovarien seine Wirkung vor allem in der ersten Zeit nach der Kastration zeigte, während nach einiger Zeit etwa dadurch, daß die fragliche Funktion der Eierstöcke von einem anderen Organ übernommen wurde, die alten Blutverhältnisse sich wieder herstellten. Welches dieses vikariierende Organ sein könnte, dafür liegen gar keine Anhaltspunkte vor.

Nicht vollständig und von vorneherein von der Hand weisen läßt sich die Möglichkeit, daß das Absinken der Blutwerte kein reelles sei, sondern nur vorgetäuscht werde etwa durch eine Veränderung in der Blutverteilung (Verarmung des peripheren Kapillarblutes an Körperchen durch vasomotorische Einflüsse etwa im Sinne von Murri (s. o.). Der Parallelismus im Verlauf der Körperchen- und der Hämoglobinkurve könnte daran denken lassen. Doch ist es uns viel wahrscheinlicher, daß es sich um eine wirkliche Verminderung der Körperchen und damit des Farbstoffes bei den operierten Tieren handelt; — dafür spricht vor allem das erwähnte Auftreten von kernhaltigen Erythrozyten zur Zeit des Tiefstandes der Blutwerte.

Ob die Körperchenverarmung durch einen vermehrten Blut-

zerfall oder durch eine verminderte Regeneration bedingt sei, darüber ist aus mehreren Versuchen kein Urteil zu gewinnen.

Fragen wir uns endlich, ob durch unsere Experimente diejenige Theorie eine Stütze erhalte, die das Auftreten der Chlorose zurückführt auf eine ungenügende innere Sekretion der Ovarien. Jene Theorie harmoniert ja mit unseren Resultaten aufs beste. Allerdings haben wir, wie wir hier noch einmal hervorheben wollen bei unseren Versuchstieren gewiß keine Chlorosen erzeugt; es fehlte neben allen eigentlich krankhaften Erscheinungen vor allem auch die für die menschliche Chlorose charakteristische Divergenz zwischen Körperchenzahl und Hämoglobingehalt. Immerhin aber macht es der konstante Ausfall unserer Experimente bei den in der Pubertät stehenden Hündinnen sehr wahrscheinlich, daß auch bei der menschlichen Chlorose einem veränderten Einfluß der Ovarien auf das Blut zum mindesten als einem Teilstücke in dem pathologischen Mechanismus eine wichtige Rolle zufalle.

Literatur.

1) Rokitansky, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1844. Bd. I. S. 418 und 586.
2) Virchow, Über die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefäßapparate, insbesondere über Endocarditis puerperalis. Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. 1870. Bd. I.
3) E. Fränkel, Über die Kombination von Chlorose mit Aplaxie der weiblichen Genitalorgane. Archiv für Gynäkologie. 1875. Bd. VII.
4) Stieda, Chlorose und Entwicklungsstörungen. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. 1895. Bd. XXXII.
5) Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. 1874.
6) Murri, Pathogénie de la chlorose. Semaine medical. 1894. p. 162.
7) Caratulo-Tarulli, Presse médic. 1896. No. 66.
8) Senator, Zur Kenntnis der Osteomalacie und Organtherapie. Berliner klin. Wochenschrift. 1897. Nr. 6 u. 7.
9) P. F. Richter, Zur wissenschaftlichen Begründung der Organtherapie. Deutsche med. Wochenschrift. 1899, Vereinsbeilage Nr. 44. S. 269.
10) Thumim, Über den Einfluß des Oophorius auf den Eiweißumsatz des Menschen. Die Therapie der Gegenwart. 1900. S. 451.
11) Dalché-Lépinois, Bull. médic. 1901. No. 100.
12) Bestion, Presse médic. 1897. p. 203.
13) Neumann und Vas, Über den Einfluß der Ovariumpräparate auf den Stoffwechsel. Monatshefte für Gynäkologie und Geburtshilfe. 1902. Bd. XV.
14) Löwy und Richter, Zur wissenschaftlichen Begründung der Organtherapie. Berliner klin. Wochenschrift. 1899. Nr. 50. Archiv f. Anatomie und Physiologie. 1899. Physiolog. Abteil. Supplem.
15) E. Knauer, Die Ovarientransplantation. Archiv für Gynäkologie. 1900 Bd. LX. H. 2.

16) Charrin, La chlorose. Gazette hebdomadaire. 1896. No. 1.
17) Leclerc et Levet, Des parentés morbides et de la toxicité du serum dans la chlorose. Lyon médical. 1901. No. 31.
18. Spillmann et Etienne, Sur le traitement de la chlorose par l'ovaréine et le suc ovarien. Sem. méd. 1896. p. 337.
19) Fedeli, Ricerche sull' azione terapeutica dell' ovarina in rapporto ad una nuova teoria della clorosi. Riforma medica, 1896. Octob. p. 218 u. 232.
20) Muret, Organotherapie par l'ovaire. Revue méd. de la Suisse Romande. 1896. No. 7.
21) Blondel, Essai d'une théorie nouvelle de la chlorose. Emploi therapeutique du thymus dans cette affection. Bull. de Thérapie. 1897 23. avril.
22) Salmon, Contributi alla patogenesi della clorosi. Settimana medica. 1897. LI, 20, 21.
23) v. Noorden, Die Bleichsucht. Nothnagels Handbuch der spez. Pathologie und Therapie. VIII, 2. 1897.
24) Etienne et Demange, La chlorose, autointoxication d'origine ovarielle. Sem. méd. 1898. p. 186.
25) Touvenaint, Organothérapie par l'ovaire. Revue internat. de méd. et de chir. 1896. p. 361.
26) de Gottal, L'opothérapie ovarienne dans la chlorose, les troubles de la menstruation et de la mènopause. Journ. méd. de Bruxelles. 1899. No. 16.
27) Schaumann und v. Willebrand, Einige Bemerkungen über die Blutregeneration bei Chlorose. Berliner klin. Wochenschr. 1899. S. 9 u. 60.
28) Jacobs, Eierstockstherapie. Centralblatt für Gynäkologie. 1897. Nr. 21.
29) Pinzani, Ricerche sperimentali intorno ad alcune modificazioni portate della castrazione ovarica. Archivio ital. di Ginecologia. Napoli 1898. p. 571.
30) Monari, La clorosi. Studio clinico-anatomico. Modena 1900.
31) Lüthje, Über die Kastration und ihre Folgen. Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakol. 1902. Bd. XLVIII.
32) Rondino, Azione del succo ovarico sulla crasi sanguigna. Giorn. dell' associazione dei medici naturalisti. Napoli 1901. Anno XI, No. 3. — Jahresbericht für die Fortschritte auf dem Gebiete der Geburtshilfe und Gynäkologie. 1902. 15. Jahrg. S. 266.
33) W. Brünnings, Ein neuer Apparat für Blutkörperchenzählung. Pflügers Archiv 1903. Bd. XCIII. S. 377.
34) E. Veillon, Der Fleischl-Miescher'sche Hämometer und die Prüfung seiner Leistungsfähigkeit. — Histochemische und physiologische Arbeiten von F. Miescher. Leipzig, bei F. C. W. Vogel, 1897. Bd. II. S. 423.

X.

5. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung der zyklischen Isoxime der hydroaromatischen Kohlenwasserstoffe unter vergleichender Berücksichtigung der entsprechenden zyklischen Ketone, Imine und Oximine.

Von

C. Jacobj, Hayashi und Szubinski.

(Mit 11 Kurven.)

Im Jahre 1888 war es Schotten gelungen, in dem Piperidon eine Verbindung herzustellen, welche dadurch ein besonderes Interesse nicht nur für den Chemiker, sondern auch für den Pharmakologen besaß, daß sie ein künstlich wirksames Alkaloid darstellte, welches sich aus der unwirksamen Amidovaleriansäure durch Schließung der Kette zu einem Ringe gewinnen und durch Sprengung des Ringes wieder in die unwirksame aliphatische Verbindung zurückführen ließ. Dieses Piperidon wurde in seiner Wirkung aber dem Strychnin, also einem der heftigsten und charakteristischsten Alkaloidgifte nahestehend geschildert.

Ausgehend von den Terpenen hat nun in den letzten Jahren Herr Geheimrat Wallach eine große Zahl ähnlicher, ringförmiger Verbindungen, die sogenannten zyklischen Isoxime, herzustellen vermocht, bei welchen einerseits die wechselnde Größe der Ringe, andererseits die den Ringen an- und eingelagerten Glieder neben einer gewissen systematischen Zusammengehörigkeit eine große Mannigfaltigkeit der molekularen Konfiguration bieten.

Die von Jacobj 1901 ausgeführten orientierenden Versuche über die Wirkung des Methylhexanonisoxims, sowie einiger, demselben nahestehender Verbindungen ergaben, daß diese Isoxime ebenfalls sehr heftige Krampfgifte sind und es schien deshalb eine eingehende, vergleichende, pharmakologische Untersuchung dieser

Substanzen, auch im Hinblick auf etwa sich ergebende Beziehungen zwischen molekularem Aufbau sowie Wirkungsart und Stärke, von Interesse zu sein.

Es wurde deshalb damals mit den von Herrn Geheimrat Wallach gütigst zur Verfügung gestellten, zum Teil sehr kostbaren Präparaten sogleich eine systematisch vergleichende Untersuchung begonnen, an welcher sich zunächst der Assistent des Instituts, Herr Dr. Szubinsky, beteiligte.

Seit Ostern 1902 übernahm dann Herr Dr. Hayashi die Fortführung der Untersuchungen, welche für ihn ein besonderes Interesse noch dadurch erhielten, daß sich ergab, daß die fraglichen Substanzen neben der Krampfwirkung zum Teil auch eine eigenartige Wirkung auf die motorischen Nervenendapparate, und, wie sich später zeigte, auch auf die Muskelsubstanz selbst besitzen; Wirkungen, mit denen Hayashi sich schon früher eingehender beschäftigt hatte.

Alle dieses Wirkungsgebiet betreffenden Mitteilungen in dieser Arbeit sind von ihm.

Herr Geheimrat Wallach hatte später die Güte, uns im Interesse der systematischen Vollständigkeit neben den zyklischen Isoximen auch die entsprechenden zyklischen Ketone, Imine und Oxime zur Verfügung zu stellen.

Wie Jacobj bereits in seiner, über diese Untersuchungen im November 1902 in den Berichten der Königlichen Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen gegebenen, zusammenfassenden Darstellung mitteilte, wurden zu den Versuchen, mit Rücksicht auf die zum Teil nur in sehr geringer Menge zur Verfügung stehenden Präparate und um eine gleichmäßige systematische Vergleichung der Wirkungen qualitativ und quantitativ zu ermöglichen, neben Fröschen als warmblütige Versuchstiere Mäuse benutzt.

Dieselben erlaubten trotz ihrer Kleinheit bei der nötigen Übung und Vertrautheit mit der Injektionstechnik die Erzielung durchaus brauchbarer Vergleichsresultate, sofern nur bei der Dosierung das Tiergewicht entsprechende Berücksichtigung fand. Es wurden deshalb die Gaben stets pro Gramm Tiergewicht berechnet und sind dieselben auch so in den folgenden Protokollen wiedergegeben. Bei denjenigen Substanzen, bei welchen wir über größere Mengen verfügten, wurden auch einige Versuche mit Kaninchen, Hunden und Katzen angestellt, um näheren Aufschluß über die Beeinflussung einzelner Funktionsgebiete, wie das der Atmung und Zirkulation zu gewinnen.

Es sei gestattet, hier sogleich mit der Wiedergabe unserer Ver-

suche zu beginnen und auf die Vergleichspunkte im Gange der Besprechung jeweils näher einzugehen, indem hinsichtlich eines kurzen Überblicks über die Gesamtergebnisse auf die eben erwähnte Publikation verwiesen sei.

Bei Besprechung jeder einzelnen Substanz werden wir zunächst die Ergebnisse der Versuche am Frosch, dann jene an der Maus unter jedesmaliger Voranschickung der wirksamen und tödlichen Dosis geben, wodurch der vergleichende Überblick über das so umfangreiche Material für den Leser erleichtert werden dürfte.

A. Gruppe der zyklischen Ketone.

Die zu dieser Gruppe gehörigen Verbindungen bilden das Ausgangsmaterial der synthetischen Darstellung der zyklischen Isoxime und es erscheint deshalb im Interesse der Übersicht und des Verständnisses zweckmäßig mit der Wirkung der Ringketone zu beginnen.

Die allgemeine Formel der Ringketone ist $C_nH_{2n}CO$ resp. $C_nH_{2(n-2)}O$.

I. Pentanon C_4H_8CO

```
          H2
     H2  /C\
      C/     \
      |       >CO
      C\     /
     H2  \C/
          H2
```

a) *Versuch am Frosch.*

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Es sind 2,0 mg pro Gramm Tier wirksam, die minimale tödliche Dose liegt zwischen 3,0 und 4,4 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Sehr bald nach der Injektion sieht man eine deutliche Vermehrung der Hautsekretion auftreten, das Tier wird sodann allmählich paretisch, und zwar ist die Parese merkwürdigerweise ausgesprochener an den Extremitäten der Seite, an welcher die subkutane Injektion stattfand. Wahrscheinlich ist diese zunächst einseitige lokale Wirkung durch die direkte Imbibition des leicht flüchtigen Pentanons in das Zentralnervensystem bedingt, denn die Erregbarkeit des Ischiadikus bleibt beiderseits gleich.

Die zentrale Lähmung wird allmählich hochgradiger bis schließlich bei der tödlichen Vergiftung die Reflexbewegung voll-

ständig verschwindet. Eine leichte Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist dabei zu konstatieren, dagegen bleibt die Muskelfunktion als solche vollständig intakt.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Eine Gabe von 2,0 mg pro Gramm Tier ruft eine schwere Vergiftung hervor; 2,6 mg pro Gramm ist eben tödlich.

2. Physiologische Wirkung.

Bald nach der subkutanen Injektion einer ziemlich großen Gabe (2 mg pro Gramm) wird das Tier taumelnd im Gang, dabei ergreift die Parese zunächst vornehmlich die hinteren Extremitäten, allmählich steigt sie aber auf; das Tier wird hinfällig und schläft schließlich ein; der Schlaf geht bei der tödlichen Vergiftung in Koma über und damit wird auch die Atmung langsamer und flacher, aber die Reflexbewegung gegen schmerzhaften Reiz ist bis zum Tod erhalten. Der letale Ausgang tritt nach tagelang dauerndem Koma durch Atemstillstand ein.

II. Hexanon $C_5H_{10}CO$

```
          H2
     H2  /C\
      C /   \CO
      |       |
      C       C
     H2\ C  / H2
         H2
```

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Eine Dose von 1,5 mg pro Gramm Tier wirkt sehr stark; die minimale tödliche Dose liegt zwischen 1,9 mg und 2,3 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Die Hautsekretion wird zuerst deutlich gesteigert, die Bewegungen werden paretisch und zwar stets ausgesprochener an den Extremitäten der Seite, an welcher die subkutane Injektion erfolgte, genau so wie bei der Pentanonvergiftung. Die Atembewegung verschwindet auch früh und die spontanen Bewegungen werden ebenfalls seltener; schließlich liegt das Tier total gelähmt da. Ein Stadium mit gesteigerter Kratzreflexauslösbarkeit resp. Reflexerregbarkeit ist nicht zu konstatieren. Die Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist eine gesteigerte und bei großen Gaben hochgradig ausgebildet, aber eine wirkliche totale Paralyse

der motorischen Nervenenden, wie bei der Kurarelähmung, war niemals nachzuweisen. Die Muskulatur bleibt vollständig unberührt.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Die Gabe von 0,75 mg pro Gramm Tier ist wirksam; die minimale letale Dose liegt zwischen 1,3 mg und 1,5 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Der Gang wird zunächst taumelnd und zwar namentlich an den hinteren Extremitäten. Dann wird das Tier somnolent und schläft schließlich ein. Wenn der Fall tödlich verläuft, so wird der Schlaf immer tiefer und die Atmung langsamer und seichter, bis das Tier endlich durch Atemstillstand zugrunde geht. Die reflektorische Schmerzäußerung bleibt bis zum Ende erhalten.

III. Suberon (Zykloheptanon) $C_6H_{12}CO$.

```
H2      H2    H2
 C——— C ——— C
 |             \
 |              >CO
 |             /
 C——— C ——— C
H2      H2    H2
```

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Die Gabe von 0,58 mg pro Gramm Tier ist sehr stark wirksam; 1,2 mg pro Gramm ruft eine mehrere Tage andauernde Lähmung hervor, aber ist nicht tödlich.

2. Physiologische Wirkung.

Die Steigerung der Hautsekretion, die halbseitige Parese usw. sind genau wie bei dem Pentanon und Hexanon vorhanden. Die gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist stärker ausgebildet und dauert bis zur Zeit, wo die zentrale Lähmung vorübergeht und das Tier scheinbar nicht mehr paretisch ist. Die quergestreifte Muskulatur bleibt intakt.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Die Gabe von 0,63 mg pro Gramm Tier ist wirksam; die minimale tödliche Gabe liegt zwischen 0,93 mg und 1,2 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Die Erscheinungen sind genau so wie bei der Pentanon- resp. Hexanonvergiftung und brauchen deshalb hier nicht nochmals wiedergegeben zu werden.

Vergleich von Pentanon, Hexanon und Suberon.

Wie man sieht, ist die Wirkung der drei einfachen Ringketone eine sehr ähnliche und, wenn man die Wirkungsweise und Wirkungsstärke der 3 Substanzen vergleicht, so ergibt sich, daß die quantitative Wirksamkeit in einer gewissen Beziehung mit der Größe des Ringes steht.

Tabelle I.

Minimale tödliche Dose

	1. beim Frosch	2. bei der Maus
Pentanon	3,0—4,4 mg pro Gramm	2,6 mg (eben tödlich)
Hexanon	1,9—2,3 mg	1,3—1,5 mg
Suberon	über 1,2 mg	0,93—1,2 mg

Die Wirksamkeit nimmt, wie man sieht, mit der Größe des Ringes zu. Aber nicht nur eine quantitative Steigerung ist zu konstatieren, sondern gleichzeitig ist auch eine qualitative Veränderung der Wirkung nachzuweisen, denn im Verhältnis zu der zentralen lähmenden Wirkung, ist die erschöpfende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen bei Suberon am stärksten und bei Pentanon am schwächsten ausgebildet.

Anhang: Fenchon und Kampfer.

Außer den einfachen Ringketonen haben wir noch zwei Ringketone mit eigentümlicher Konfiguration auf ihre Wirkung untersucht, nämlich das Fenchon und den Kampfer.

IV. Fenchon $C_9H_{16}CO$

```
            H
            C     H
     H2C ⁄  |  ⟍ CCH3
      |  H3CCCH3  |
      C     |     CO
     H2  ⟍  C  ⁄
            H
```

Diese Verbindung stellt ebenso wie der Kampfer keinen einfachen Ring dar, sondern einen solchen mit einer Isopropylidengruppe als innerer Kette. Fenchon und Kampfer unterscheiden sich jedoch voneinander durch die verschiedene Stellung der Methylgruppe.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Die Gabe von 0,55 mg pro Gramm ist stark wirksam. Die minimale tödliche Dose ist 0,65 mg bis 0,67 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Die allgemeinen Erscheinungen sind genau die gleichen wie bei den anderen Ringketonen, nur kommt die halbseitige Parese nicht immer zum Vorschein, offenbar weil das Fenchon nicht so leicht löslich und flüchtig wie Pentanon u. d. a. ist. Die Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist bei dem Fenchon stark ausgebildet und dauert viel länger als die zentrale Lähmung. Die Muskelsubstanz selbst bleibt auch hier intakt. Eine erregende Wirkung an dem mit Muscarin vergifteten Herzen wie bei Kampfer ist beim Fenchon nicht nachzuweisen.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose:

Die Gabe von 1,7 mg pro Gramm Tier ist nur schwach wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt unter 2,1 mg.

2. Physiologische Wirkung.

Die physiologische Wirkung ist etwas anders als bei den untersuchten einfachen Ringketonen. Eine kleine Gabe von 1,7 mg pro Gramm und darunter ruft nur ganz leichte Narkose oder Beruhigung des Tieres hervor; bei einer Gabe über 2,1 mg pro Gramm kommen zuerst leichte Narkose, taumelnder Gang und Verlangsamung der Atmung zum Vorschein, und wenn man das Versuchstier genau beobachtet, so sieht man schon in diesem Stadium zeitweise Zuckungen, die allmählich stärker werdend, schließlich sich zu einem zwangsbewegungsartigen Krampf, ja sogar bei einer passenden Dose zu typischen klonischen Krämpfen steigern, die anfallsweise sich wiederholen. Mit dem Rückgang der Krämpfe tritt die Narkose in den Vordergrund. Das Tier verfällt in tiefen Schlaf, aber zunächst sieht man noch zeitweise leichte Zuckungen. Der Schlaf wird immer tiefer und die Atmung schlechter; die Reaktion auf Schmerz ist bis zum Ende erhalten und tritt der Tod in diesem Zustande unter Atemstillstand ein.

Nach der vor kurzem von H. Hildebrandt (dieses Archiv, Bd. XLVIII. S. 449. 1902) veröffentlichten Untersuchung über die verschiedenen Verbindungen der Kampfergruppe soll Fenchon am

Frosch eine kurareartige Wirkung wie Kampfer zeigen, ihm aber die typische Krampfwirkung des Kampfers am Warmblüter fehlen. Wir können dies nicht bestätigen, denn bei unseren Versuchen wurde konstatiert, daß das Fenchon sowohl am Frosch als auch an der Maus gleichartig dem Kampfer wirkte.

V. Kampfer $C_9H_{16}CO$

```
           H
           C
      H2C ⁄ | \ CH2
       | H3CCCH3 |
      H2C   |   CO
         \  C ⁄
           CH3
```

Bei den Versuchen mit Kampfer kam es hier hauptsächlich darauf an, die Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen des Frosches nochmals zu konstatieren.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Die genaue Dosierung ist durch die schlechten Resorptionsbedingungen erschwert. Es wurde eine Mandelöllösung verwendet. Die Gabe von 0,24 mg pro Gramm ist wirksam; die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,24 und 0,56 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Außer einer leichten Steigerung der Hautsekretion und zentralen Lähmung ist eine gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen vorhanden, die indessen nach größeren Gaben in eine vollständige Unerregbarkeit, d. h. also in die echte Kurarelähmung übergeht. Die Muskelfunktion bleibt, wie die Zuckungskurven ergaben, dabei unverändert.

Die Literatur über Kampfer ist zwar eine sehr umfangreiche; es genügt indessen wohl hier zweier Arbeiten zu erwähnen, nämlich der von Wiedemann (dieses Archiv Bd. VI S. 216, 1876), welcher zuerst die Wirkung des Kampfers genau studiert und am Frosch die sogenannte Kurarewirkung beobachtet hat und die von R. Heinz (Virchows Archiv für path. Anat. u. Physiol. Bd. CXXII S. 116, 1890), welcher bei seiner Untersuchung über Piperidin nachträglich ganz kurz und ohne Detail angibt, daß Kampfer wie Piperidin nicht die echte Kurarelähmung, sondern nur eine Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen hervorrufe.

Am Frosch schließt sich die Wirkung des Fenchons und Kampfers der der ersten drei Ringketone ohne weiteres an, aber am Säugetier

weicht sie sehr wesentlich ab, da sie hier einen krampferregenden Charakter annimmt, während sie bei jenen anderen einen narkotischen hatte. Die krampferregende Wirkung des Fenchons ist aber bedeutend schwächer als die des Kampfers ausgebildet, oder besser gesagt, mehr von der Narkose verdeckt. Ein prinzipieller Unterschied zwischen der Wirkung des Fenchons und Kampfers ist nicht zu finden. Das Auftreten dieser eigenartigen Krampfwirkung am Säugetier kann aber wohl nur auf die eigentümliche molekulare Konfiguration beider Substanzen, d. h. auf die in den Ring eingefügte Propylidengruppe, welche zur Bildung eines Doppelringes führt, bezogen werden.

B. Gruppe der zyklischen Imine.

Die zu dieser Gruppe gehörigen Substanzen haben die allgemeine Formel $C_nH_{2n}NH$, und wie bei den Ringketonen liegen uns Untersuchungen über die fünf-, sechs- und siebengliedrigen Ringverbindungen vor.

I. Pyrrolidin C_4H_8NH

```
        H2
        C
      /   \
  H2C       \
   |          NH
  H2C       /
      \   /
        C
        H2
```

Nach der Untersuchung von Hildebrandt (Liebigs Annalen der Chemie, Bd. 322 S. 128, 1902) wirkt Pyrrolidin lähmend sowohl am Warmblüter als auch am Frosch, und es ist am letzteren eine periphäre, kurareartige Lähmung neben der zentralen Lähmung, ohne Schädigung der Muskulatur selbst, nachweisbar. Die Substanz soll in quantitativer Hinsicht der Wirksamkeit hinter der des Piperidins nicht zurückstehen.

Wir sind leider nicht imstande gewesen, Versuche mit Pyrrolidin selbst anzustellen.

II. Piperidin $C_5H_{10}NH$

```
        H2
        C
      /   \
  H2C       NH
   |         |
  H2C       CH2
      \   /
        C
        H2
```

Piperidin stand uns als salzsaures Salz aus dem chemischen Institut dahier zur Verfügung.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base).

Eine Gabe von 0,45 mg pro Gramm Tier ist sehr wirksam; die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,7 mg und 1,0 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Paretische Bewegung und leichte Steigerung des Kratzreflexes sieht man zunächst auftreten; die Atembewegung verschwindet allmählich und das Tier wird schließlich bewegungslos und reagiert nur noch auf Reiz. In diesem Stadium findet man den Nervus ischiadicus sowohl durch den tetanisierenden elektrischen Reiz, als auch durch forcierte willkürliche Bewegungen sehr leicht erschöpfbar. Der Muskel selbst aber bleibt dabei vollkommen normal. Reflexbewegungen sind durch Reizung des zentralen Stumpfes des Ischiadikus auszulösen. Bei der tödlichen Vergiftung wird die Herzbewegung langsamer und unregelmäßig.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base).

Die Dose von 0,2 mg pro Gramm ist fast unwirksam; 0,46 mg pro Gramm ruft ziemlich schwere Vergiftung hervor. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,46 mg und 0,76 mg pro Gramm Tier.

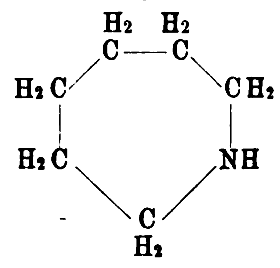
2. Physiologische Wirkung.

Bei einer kleineren Gabe sieht man nur Atemverlangsamung und leichte Reflexsteigerung; bei einer größeren Gabe kommt dazu ein eigentümliches Zittern, die Parese nimmt zu und das Tier kann nicht mehr aus der Rückenlage aufstehen, wenngleich es danach strebt. Die Atmung wird langsamer und flacher und das Tier zittert ab und zu. Verläuft der Fall tödlich, so treten Cyanose und Abkühlung durch schlechte Atmung allmählich ein und das Tier geht durch Atemstillstand ohne Krampferscheinungen zugrunde.

Die Haupterscheinungen der Piperidinvergiftung am Frosch sind demnach zentrale und periphere motorische Lähmung; der Reflexbogen ist selbst bei bereits sehr vorgeschrittener Wirkung nicht vollständig gelähmt, wenigstens solange die motorischen Nerven erregbar bleiben, welch letztere aber nicht im Sinne einer Kurarelähmung affiziert, sondern nur äußerst leicht erschöpfbar geworden sind. Unsere Beobachtung stimmt somit vollständig mit der von Heinz (Virchows Archiv für pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 122 S. 116, 1890) und zum Teil auch mit der von Thielmann (Dissertation,

Marburg 1896), Goldschmidt (Dissertation, Würzburg 1884) und Gürber (du Bois-Reymonds Archiv für Physiol. 1890. S. 401) überein, aber spricht gegen die Angabe von Thieß (du Bois-Reymonds Archiv für Physiol. 1883. S. 190) und Kronecker (Berichte d. dtsch. chemischen Gesellschaft, Jg. 14, S. 712—13, 1881). Indessen ist das Intaktbleiben des Ablaufes der Muskelkontraktion auch von Thieß (l. c.) myographisch konstatiert worden.

III. Zyklohexamethylenimin $C_6H_{12}NH$.



Es stand uns salzsaures Salz zur Verfügung. Wegen der sparsamen Menge waren wir indessen gezwungen, die Versuche vornehmlich auf die Maus zu beschränken.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base).

Eine Dose von 0,55 mg pro Gramm Tier ruft eine ziemlich schwere Vergiftung hervor. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,55 mg und 0,88 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Leichte Reflexsteigerung, Atembeschleunigung mit nachfolgender Verlangsamung, leichte Narkose, aufsteigende motorische Lähmung und zitternde paretische Bewegung sind die Haupterscheinungen. Die Atmung wird allmählich langsam und schließlich dyspnoisch und das Tier geht unter Konvulsionen zugrunde.

Nur ein Versuch konnte auch mit Rana esculenta angestellt werden. 1,1 mg pro Gramm wurde dabei in drei Portionen geteilt subkutan injiziert. Bei der ersten Gabe war eine gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nerven schon nachzuweisen, dabei war eine zentrale Lähmung aber nicht zu konstatieren; bei Steigerung der Gabe wurde die Zunahme der Erschöpfbarkeit der Nervenenden sehr hochgradig und das Tier lag paretisch da, aber die reaktive Bewegung auf Reiz war erhalten. Die Muskeln selbst blieben erregbar und zeigten keine Abnormität in der Zuckungskurve.

Rückblick.

Die drei einfachen zyklischen Imine scheinen in ihrer Wirkung qualitativ und quantitativ sich nicht sehr fern zu stehen. Bei Hexamethylenimin ist die periphere Wirkung allerdings am Frosch stärker ausgebildet als bei Piperidin. Dasselbe Verhältnis hatten wir an den Ringketonen gefunden.

Die zyklischen Imine sind aber im allgemeinen giftiger als die entsprechenden Ringketone mit gleichgroßem Ring. Während aber bei den Ringketonen die zentrale lähmende Wirkung überwiegt, überwiegt bei den zyklischen Iminen die periphere Lähmung.

Anhang.

IV. Trimethylpiperidin (Coppellidin) $C_8H_{16}NH$.

Drei Methylgruppen befinden sich an der 1., 3. und 5. Stelle vom Stickstoff.

a. Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Die Gabe von 0,33 mg pro Gramm Tier ist sehr stark wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,33 mg und 0,65 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Leichte Vermehrung der Hautsekretion und zitternde paretische Bewegung sind die ersten Erscheinungen. Die Parese schreitet allmählich fort und das Tier liegt schließlich vollständig gelähmt da. Die Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen ist schon ausgebildet im Stadium, wo die Parese noch nicht ausgesprochen ist. Bei einer schweren Vergiftung werden die motorischen Nervenenden vollständig unerregbar. Reflexzuckungen sind durch Reizung vom zentralen Stumpf des Ischiadikus auszulösen, solange die motorischen Nervenenden nicht vollständig gelähmt sind. Also das Rückenmark und die sensiblen Nerven sind wenigstens zu dieser Zeit noch nicht vollkommen gelähmt. Die Muskeln sind nicht affiziert.

b. Versuch an der Maus.

1. Wirksame und tödliche Dose.

Die Gabe von 0,5 mg pro Gramm Tier ist fast unwirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,5 mg und 0,71 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Eine Verlangsamung der Atmung mit gleichzeitiger Vertiefung sieht man bei den leichtern Vergiftungen (0,5 mg) auftreten; bei

einer tödlichen Vergiftung wird der Atem langsamer, aber auch flacher und das Tier zittert zeitweise. Der letale Ausgang tritt entweder unter Konvulsionen oder allgemeiner Lähmung ohne Krämpfe ein, je nachdem die Vergiftung akut oder mehr chronisch verläuft.

Trimethylpiperidin ist also quantitativ bedeutend giftiger als Piperidin und es stimmt dies mit der Angabe von Gürber (l. c.) überein. Die stärkere Wirkung auf die motorischen Nervenenden bestätigt die Tatsache, daß die Methylsubstitutionsprodukte stärker peripher lähmend wirken, wie dies Santesson (dieses Archiv Bd. XXXV, S. 26) bei Methylchinin u. a. ebenfalls beobachtet hat.

Ob die Atemlähmung an der Maus bei Piperidin-, Hexamethylen- resp. Trimethylpiperidin-Vergiftung durch Lähmung des Atemzentrums hervorgerufen wird, oder wie von Muto und Hayashi (dieses Archiv Bd. XLVIII, S. 356) bei der Coniin- (Propylpiperidin-) Vergiftung an Kaninchen beobachtet wurde, durch die vorzeitig eintretende Phrenicus-Lähmung verursacht wird, muß vorläufig dahingestellt werden.

C. Gruppe der zyklischen Isoxime.

Die zu dieser Gruppe gehörigen Verbindungen enthalten die = CO u. = NH Gruppe nebeneinander im Ring. Die allgemeine Formel ist $C_nH_{2n}CONH$, sie unterscheiden sich also von den Ringketonen resp. zyklischen Iminen durch ein Plus von einer = NH- resp. = CO-Gruppe.

I. Pyrrolidon C_3H_6CONH.

```
HC2 —— CH2
 |         \
 |          >NH
 |         /
H2C —— CO
```

Über die physiologische Wirkung des Pyrrolidons liegt eine Mitteilung von Schotten in einer Arbeit von Gabriel vor. (Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1890, S. 1772—73.) Wir waren leider nicht in der Lage, über diese Verbindung zu verfügen, doch läßt sich die Wirkungsweise des Pyrrolidons nach der Beschreibung von Schotten einigermaßen beurteilen, welche deshalb hier wörtlich wiedergegeben sein möge.

„Die physiologische Wirkung des Pyrrolidons ist derjenigen des homologen Oxypiperidins außerordentlich ähnlich. Beide Substanzen wirken in erster Linie auf das Rückenmark. Die Erscheinungen, welche sich nach subkutaner Injektion bei Mäusen zeigen, sind bei beiden fast dieselben. Bei Gaben von 0,05 g und weniger zeigt sich schon nach einigen Minuten Lähmung der hinteren Extremitäten bei steil

in die Höhe gerichtetem Schwanz. Die Erscheinung dauert mehrere Stunden an; tödlich wirkt die angegebene Dose nicht. Wählt man aber die Dosen größer, bis zu 0,2 g, so treten zwar zunächst dieselben Erscheinungen auf, später gesellen sich dazu die heftigsten klonischen Krämpfe des ganzen Körpers, unter welchen das Tier zugrunde geht. Auch bei Fröschen besteht die Wirkung kleiner Dosen in tetanischen Krämpfen der hinteren Extremitäten, denen sich bei größeren Dosen klonische Krämpfe des, wie bei Strychninvergiftung, in Opistotonus gestellten Körpers zugesellen."

Die tödliche Dose des Pyrrolidons ist demnach für die Maus 0,2 g, d. h. ca. 10 mg pro Gramm Tier, wenn man das mittlere Körpergewicht der Maus zu 20 g annimmt. Die Vergiftungserscheinung ist aber nach der gegebenen Beschreibung sowohl an der Maus, als auch am Frosch nicht als eine strychninartige, wie Schotten meint, sondern vielmehr als eine pikrotoxinartige aufzufassen. Jedenfalls ist klar, daß die Wirkungsweise des Pyrrolidons derjenigen des Piperidons (Oxypiperidin) ähnlich ist. Lassen wir deshalb zunächst hier unsere eigenen Erfahrungen über die Wirkung des Piperidons folgen.

II. Piperidon C_4H_8CONH

```
            H2
            C
          /   \
      H2C       CO
        |        |
        C        NH
      H2  \    /
            C
            H2
```

Im Jahre 1888 hat Schotten, wie schon eingangs erwähnt, (Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 1888 S. 2243—44) aus δ-Amidovaleriansäure durch Zusammenschluß der Kette zu einem Ring das Piperidon (Oxypiperidin) dargestellt und die giftige Wirkung des Piperidons als die eines Rückenmarkgiftes sowie der Strychninwirkung außerordentlich ähnlich geschildert.

Geheimrat Wallach hat nun aus dem pentazyklischen Ketoxim, unter Einschiebung des Stickstoffs in den Ring des Pentanons, eine Verbindung, die er Pentanonisoxim genannt hat, dargestellt; er hat aber auch Piperidon nach der Schottenschen Vorschrift hergestellt und uns diese beiden Verbindungen, welche auf ganz verschiedenen Wegen gewonnen waren, chemisch aber identisch sein sollen, zur Verfügung gestellt.

IIa. Schottensche Base (Oxypiperidin).

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Die Gabe von 0,8 mg pro Gramm ist schwach wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 3,0 mg und 4,8 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Bei kleiner Gabe (0,8 mg) wird zunächst der Kratzreflex leicht auslösbar. Wählt man aber größere Dosen über 3,0 mg pro Gramm, so gesellen sich dazu Aufblähung des Bauches und typische Pikrotoxinhaltung der Extremitäten. Erst nach mehreren Stunden treten dann klonische Krämpfe auf, die sich periodisch wiederholen. Bei tödlicher Vergiftung geht das Tier durch Erschöpfung zugrunde. Die Reflexerregbarkeit ist etwas gesteigert. Die motorischen Nervenenden zeigen keine Funktionsstörung, selbst nicht bei tödlicher Vergiftung. Die Hautsekretion ist ein wenig vermehrt. Der Herzschlag wird in den tödlichen Fällen verlangsamt und steht schließlich still.

Eine bemerkenswerte Erscheinung ist eine Störung der Muskelfunktion; bei graphischer Aufnahme der Muskelzuckungen ist nämlich die Kurve in der Weise verändert, daß das zweite und namentlich das dritte Stadium bei normal bleibendem aufsteigendem Schenkel verlängert sind, wie beifolgende Kurven zeigen.

R. esc., 29 g, ♂.

14. August 1902.

11 h. 24 m. 23,5 mg SchottenscheBase. 0,78 mg pro Gramm subkutan.

12 h. 50 m. Gastroc. dex. Indirekte Reizung — Kurve 1 a.

3 h. 30 m. Gastroc. sin. Indirekte Reizung — Kurve 1 b.

Vergrößerung 1:3,8.
Belastung 10 g.
Stimmgabel 1/100 Sek.

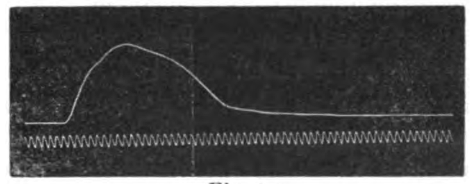


Fig. 1 a.

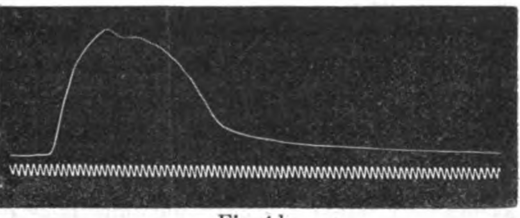


Fig. 1 b.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

1,6 mg pro Gramm verursacht leichte Vergiftung. 3,1 mg pro Gramm ist sehr stark wirkend, aber noch nicht tödlich.

2. Physiologische Wirkung.

Die Haupterscheinungen sind Atembeschleunigung mit nachfolgender Verlangsamung, leichte Steigerung der Reflexerregbarkeit, Zuckungen und schließlich auftretende und sich wiederholende heftige klonische Krämpfe.

II. b) Wallachsche Base (Pentanonisoxim).

Es stand uns zunächst das salzsaure Salz zur Verfügung, dasselbe erleidet in Lösung Hydrolyse und ist die wässerige Lösung deshalb stark sauer wegen der frei werdenden Salzsäure; die freie Säure wurde deshalb mit kohlensaurem Natron neutralisiert.

Versuch an Frosch und Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base).

a) Frosch: 1,6 mg pro Gramm ist wirksam, 4,7 mg pro Gramm ist tödlich.

b) Maus: 1,7 mg pro Gramm ist etwas wirksam. 3,2 mg pro Gramm ruft ziemlich schwere Vergiftung hervor, aber ist noch nicht tödlich.

2. Physiologische Wirkung.

Die Wirkung des Pentanonisoxims ist genau dieselbe wie die des Oxypiperidins und braucht deshalb hier nicht wiedergegeben zu werden. Die kleinen Abweichungen der Wirkung des Salzes von denen der Schottenschen Base, hängen lediglich von der leichten Dissoziierbarkeit ab und verschwinden, wie wir uns durch Versuche mit der freien Base überzeugen konnten, bei Anwendung dieser so vollständig, daß die unter gleichen Bedingungen der Dosierung angestellten Versuche im zeitlichen Verlauf und in ihren Erscheinungen durchaus sich deckten. Die nicht neutralisierte Salzlösung freilich ruft namentlich an der Maus eine typische Säurevergiftung hervor und ist selbst in einer Dose von 2,0 mg pro Gramm (1,5 mg freie Base enthaltend) schon tödlich.

Nach unserer Untersuchung kommt dem Piperidon, resp. Pentanonisoxim, somit eine typische Krampfwirkung zu, aber nicht im Sinne, wie sie Schotten für Pyrrolidon und Piperidon angegeben hatte. Es handelt sich nicht um eine Krampfform, welche durch eine Steigerung der Reflexerregbarkeit bedingt ist, wie es bei der Strychninvergiftung der Fall ist, sondern vielmehr um Krämpfe, welche auf direkter Erregung des Medullarkrampfzentrums beruhen, wovon wir uns am Frosch überzeugten durch Durchschneidung hinter der Medulla. Es hörten sodann die Krämpfe sofort auf oder traten

an Tieren, bei denen diese Operation den Tag vorher ausgeführt war, nicht auf. Abtragung des Großhirns dagegen war ohne Einfluß auf das Auftreten der Krämpfe.

III. Hexanonisoxim $C_5H_{10}CONH$.

$$
\begin{array}{ccc}
 & H_2 & \\
 & C & \\
H_2C & & CO \\
| & & | \\
H_2C & & NH \\
| & & | \\
H_2C & \text{———} & CH^2
\end{array}
$$

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Eine Gabe von 2,8 mg pro Gramm ist stark wirksam. Die tödliche minimale Dose liegt zwischen 2,8 mg und 3,5 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Paretische und narkotische Erscheinungen treten zuerst auf. Das Tier liegt aufgebläht und ruhig; die Hautsekretion ist etwas vermehrt; der Kratzreflex ist sehr leicht auslösbar. Leichte Steigerung der Reflexerregbarkeit ist zu konstatieren. Klonische Krämpfe kommen später zum Vorschein, allmählich heftiger werdend und schließlich in Streckkrampf übergehend. Eine Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigung ist ebenfalls nachweisbar. Das Erschlaffungsstadium der Muskelzuckung ist bedeutend verlangsamt, wie die folgende Kurve zeigt.

Am Herzen sieht man nichts als allmähliche Verlangsamung der Schläge.

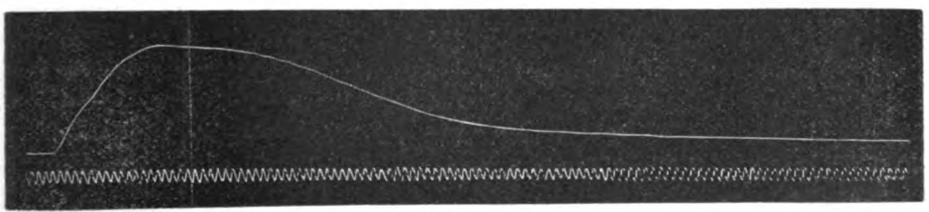


Fig. 2.

R. esc., 28 g, ♂. 5. August 1902.

4 h. 10 m. 87,5 mg. 3,1 mg pro Gramm.
6 h. Gastroc. dex., indirekte Reizung.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Eine Gabe von über 0,5 mg pro Gramm ist typisch wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,75 mg und 0,83 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Zuerst bemerkt man leichte Steigerung der Reflexerregbarkeit, dazu gesellen sich Zuckungen, die zeitweise spontan sich wiederholen und schließlich in heftige klonische Krämpfe mit Schreien übergehen; die Krämpfe treten anfallsweise auf und in der Zwischenzeit ist das Tier narkotisch, d. h. es duldet unbequeme Körperlage. Die klonischen Krämpfe gehen endlich in tonische über und das Tier geht in diesen zugrunde.

Amidohexylalkohol

$$NH_2-(CH_2)_6-OH = \begin{array}{l} CH_2-CH_2-CH_2.OH \\ | \\ CH_2-CH_2-CH_2-NH_2 \end{array}$$

Der Amidohexylalkohol wurde gewonnen aus dem Zyklohexanonisoxim durch Sprengung des Ringes und Eintreten von einem Wasserstoff. Schotten (l. c.) hat die Wirkung der δ-Amidovaleriansäure, welche durch Sprengung des Piperidonringes unter Wasserzutritt entsteht, untersucht und hat die Verbindung als nicht giftig gefunden. Es war deshalb interessant, die Wirkung des Amidohexylalkohols mit derjenigen des Zyklohexanonisoxims zu vergleichen.

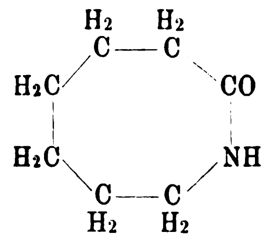
Die Menge der Substanz war sehr sparsam und die Versuche mußten deshalb auf die Maus beschränkt bleiben.

3,0 mg pro Gramm subkutan rufen nur Verlangsamung und Vertiefung der Atmung hervor; die Injektionsstelle war dabei stark geätzt wegen der Alkalizität der Substanz. Der Exitus tritt nach zwei Tagen durch die lokale Ätzung ein.

1,5 mg pro Gramm, neutralisiert mit Salzsäure gegeben, verursacht keine Ätzung; die Atmung wurde etwas langsam und tief und das Tier wurde sehr ruhig.

Der Versuch bestätigt, daß der durch Sprengung des Ringes gewonnene, kettenförmig aufgebaute Amidohexylalkohol bedeutend weniger giftig ist, als das entsprechende zyklische Hexanonisoxim und nach Neutralisation nur im Sinne eines Alkohols lähmend wirkt.

IV. Suberonisoxim $C_6H_{12}CONH$



a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (des salzsauren Salzes auf freie Base berechnet).

Die Gabe von 1,7 mg pro Gramm ist stark wirksam. 2,1 mg pro Gramm ist noch nicht tödlich.

2. Physiologische Wirkung.

Es treten zuerst Vermehrung der Hautsekretion, Auftreibung des Bauches, Steigerung des Kratzreflexes und leichte Narkose auf. Die Narkose schreitet allmählich fort und die Atembewegung steht still. Die Reizempfänglichkeit ist nicht verschwunden und das Tier reagiert gegen Reiz mit eigentümlich steifen, krampfhaften Bewegungen. Schließlich treten echte klonische Krämpfe auf, die sich spontan wiederholen. Die Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen nimmt allmählich ab und endlich tritt totale Paralyse ein, aber eine deutliche Steigerung der Erschöpfbarkeit der Nervenenden kann man trotzdem nicht konstatieren.

Die Muskelzuckung ist namentlich in dem zweiten und dritten Stadium verlangsamt, wie die folgende Kurve zeigt und bisweilen eine angedeutete Nasenbildung an dem aufsteigenden Schenkel der Muskelkurve, wie bei Veratrin. Diese Funktionsstörung des Muskels kommt sowohl an Esculenta als auch an Temporaria in gleichem Maße vor.

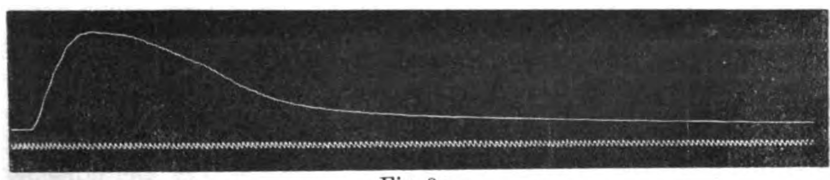


Fig. 3a.

R. esc., 17 g, ♂. 21. Juli 1902.
11 h. 07 m. 37 mg salzsaures Salz (Base 28,7 mg, 1,7 mg pro Gramm).
1 h. 12 m. Gastroc. sin., indirekte Reizung.

R. temp., 18 g, ♂. 22. Juli 1902.
11 h. 16 m. 17 mg salzsaures Salz.
11 h. 42 m. 27.5 mg salzsaures Salz. (Fr. Base 34,5 mg, 1,9 mg pro Gramm.)
3 h. 36 m. Gastroc. dex., direkte Reizung.

Fig. 3 b.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base).

0,25 mg pro Gramm ruft typische Vergiftung hervor. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,25 und 0,28 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Sehr früh wird die Atmung langsamer und tiefer; die Reflexerregbarkeit steigert sich etwas. Klonische Krämpfe treten sehr bald auf und wiederholen sich dann. Die Krampfform hat etwas Eigentümliches, denn die krampfhaften Bewegungen treten nicht gleichzeitig am ganzen Körper auf, sondern sind meist partiell beschränkte — partielle Krämpfe. Bei tödlicher Vergiftung geht der klonische Krampf in einen tonischen über und in diesem tritt der Exitus ein.

Rückblick über die einfachen zyklischen Isoxime.

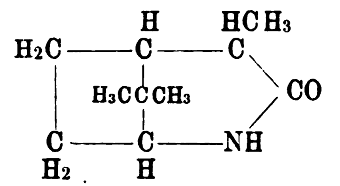
Piperidon, Hexanonisoxim, Suberonisoxim und höchst wahrscheinlich auch Pyrrolidon wirken sowohl am Frosch, als auch an der Maus krampferregend und müssen zu der Gruppe des Pikrotoxins gezählt werden, weil die Krampfform nicht dem Reflexkrampf der Strychningruppe, wie Schotten meinte, entspricht, sondern einen typisch klonischen Charakter hat und durch Erregung des in der Medulla gelegenen Krampfzentrums bedingt ist. In Hinsicht auf die Wirkungsweise und -stärke der einzelnen Verbindungen kann man wiederum eine gewisse Regelmäßigkeit konstatieren. Die Giftigkeit steigt auch hier mit der Größe des Ringes (siehe unten Tabelle). Ebenso sind die peripheren Wirkungen ausgesprochener ausgebildet an den Verbindungen mit größerem Ring; die Retardierung der Muskelerschlaffung ist kaum an Piperidon vorhanden, am Hexanonisoxim, wenn auch schwach, so doch schon deutlicher und am Suberonisoxim sehr hochgradig ausgebildet. Was die Wirkung auf die motorischen Nervenendapparate anlangt, so ist sie an der erstgenannten Verbindung nicht konstatiert worden, selbst nicht bei tödlichen Dosen; an der zweiten tritt sie als gesteigerte Erschöpfbarkeit schon hervor und bei dem Suberonisoxim als eine Herabsetzung der Erregbarkeit, die schließlich in totale Paralyse übergeht. Suberonisoxim kann man also wirklich als kurareartig wirkend bezeichnen.

Stellen wir die Ergebnisse über die quantitative Wirksamkeit der Glieder dieser Gruppe nun nochmals tabellarisch zusammen, so ergibt sich folgendes:

Tabelle II.

1. Die minimale tödliche Dose in mg pro g	Pyrrolidon	Piperidon	Hexanonisoxim	Suberonisoxim
a) Maus . . .	ca. 10 mg	über 3,1 mg	0,75—0,83 mg	0,25—0,28 mg
b) Frosch . .	?	3,0—4,8 mg	2,8 —3,5 mg	über 2,1 mg
2. Muskelwirkung	?	schwach	deutlich	sehr deutlich
3. Nervenwirkung	?	nicht nachweisbar	gesteigerte Erschöpfbarkeit	Herabsetzung bis Vernichtung der Erregbarkeit.

V. Fenchonisoxim $C_9H_{16}CONH$



Die Verbindung ist, wie man sieht, dem Kampfer und namentlich dem Fenchon ähnlich aufgebaut.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (des salzsauren Salzes für freie Base berechnet).

Es sind 0,08 mg pro Gramm schon wirksam, obwohl schwach. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,64 und 0,76 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Zunächst tritt deutliche Vermehrung der Hautsekretion auf, Auftreibung des Leibes und hochgradige Steigerung des Kratzreflexes, dann gesellen sich dazu Atemstillstand und die anderen narkotischen Erscheinungen. Die Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist nachweisbar nach einer Gabe über 0,4 mg pro Gramm und dauert tagelang an. Typische klonische Krampfanfälle treten erst bei schwerer Vergiftung auf. Retardierte Erschlaffung des kontrahierten Muskels ist sowohl myographisch, wie die folgende Kurve zeigt, nachzuweisen, als auch in Form einer eigentümlichen steifen Bewegung, die an jene des Veratrinfrosches erinnert, am intakten Tiere leicht zu konstatieren. Der Herzschlag wird durch Fenchonisoxim verlangsamt und die Systole wird gleichzeitig deutlicher, aber eine Wirkung wie beim Kampfer, den Muskarinstillstand des Herzens aufzuheben, fehlt dem Fenchonisoxim

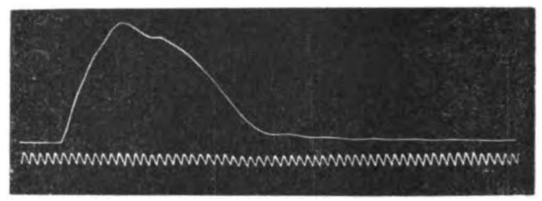


Fig. 4.

R. esc., 26 g, ♂. 11. August 1902.
4 h. 43 m. 20,0 mg salzsaures Salz (Base 16,5 mg, 0,64 mg pro Gramm).
5 h. 25 m. Gastroc. dex., indirekte Reizung.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Schon eine Dose über 0,045 mg pro Gramm ruft typische Vergiftung hervor, und die minimale tödliche Dose liegt bereits zwischen 0,05 und 0,053 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Das Tier wird zuerst ruhig und scheu, dann treten kleine Zuckungen auf, die sich aber schließlich zu klonischen Krämpfen ausbilden. Die Krampfanfälle wiederholen sich periodisch, und wenn der Fall letal verläuft, gehen die klonischen Krämpfe in tonische über, und das Tier geht unter diesen zugrunde.

c) Versuch am Kaninchen.

Da größere Mengen der Verbindung zur Verfügung standen, so war es möglich, auch am Kaninchen Blutdruck- und Atmungsversuche anzustellen. Zu den letzteren wurde die von Jacobj bei seinen Colchicinversuchen benutzte Meßröhre verwendet, welche von demselben neuerdings insofern etwas bequemer angeordnet ist, als ein Hahn durch eine Vierteldrehung den Luftstrom bei der Inspiration durch ein kleines Klappenventil eintreten, bei der Exspiration aber in die Meßröhre entweichen läßt, während bei Ruhestellung des Hahnes die Exspirationsluft durch ein kleines Müllersches Wasserventil entweicht.

Die Versuche, zunächst unter Anwendung subkutaner Injektion, ließen scheinbar bereits bei Gaben von 6 mg pro Kilo eine Verlangsamung der Atemfrequenz unter Vergrößerung des Atemvolumens wahrnehmen, indessen ist, da diese Wirkung eine sehr schnell vorübergehende war, nicht ausgeschlossen, daß bei ihr der lokale Hautreiz mit im Spiele war.

Bei größeren Gaben von 27—90 mg pro Kilo dagegen steigt die Atemfrequenz unter gleichzeitiger Vergrößerung des Atemvolumens, auch des einzelnen Atemzuges, deutlich an und ist diese Wirkung auch anhaltender, wie das folgende Protokoll zeigt.

Versuch. 16. Mai 1902.

Kaninchen 2040 g.

11 h. 43 m. normales Mittel 60 Atemzüge mit 485 ccm pro Minute.
11 h. 54 m. 27 mg pro Kilo subkutan.
12 h. 4 m — 12 h. 6 m 88 Atemzüge 1020 ccm pro Minute.
12 h. 9 m. 75 Atemzüge mit 832 ccm pro Minute.
12 h 18 m. 71 Atemzüge mit 780 ccm pro Minute.
12 h. 25 m. 63 Atemzüge mit 676 ccm pro Minute.
12 h. 48 — 50 m. 58 Atemzüge mit 736 ccm pro Minute.
3 h. 17 — 58 m. im Mittel 65 Atemzüge mit 694 ccm pro Minute.

Wurde freilich mit der Dosis zu hoch gestiegen, so traten Krämpfe, und wie das folgende Protokoll zeigt, bei einer Gesamtgabe von 0,126 g pro Kilo der Tod ein.

Versuch. 26. Mai 1903.

Kaninchen 1980 g.

3 h. 16 — 38 m. normales Mittel 67 Atemzüge mit 940 ccm pro Minute.
3 h. 40 — 46 m. 48 mg pro Kilo subkutan.
3 h. 58 m. 109 Atemzüge mit 1200 ccm pro Minute.
4 h. 3 — 6 m. 120 Atemzüge mit 1380 ccm pro Minute.
4 h. 8 — 22 m. 100 Atemzüge mit 1250 ccm pro Minute.
4 h. 25 — 28 m. 29 mg pro Kilo subkutan.
4 h. 36 m. 150 Atemzüge mit 1387 ccm pro Minute.
4 h. 40 — 43 m. nach 48 mg pro Kilo subkutan, im ganzen 0,126 g pro Kilo, traten Krämpfe und nach 2 Stunden der Tod ein.

Krämpfe kommen erst bei einer Gabe über 0,1 g pro Kilo subkutan zum Vorschein. Eine Gabe von 0,126 g pro Kilo ist tödlich. Beim Kymographionsversuch zeigte sich, daß der Blutdruck schon nach einer kleinen Gabe (0,02 g pro Kilo intravenös) etwas erhöht wird und bei krampferregender Dose, 0,1 g pro Kilo, trat am kurarisierten und künstlich respirierten Tiere eine periodische Blutdrucksteigerung gleichzeitig mit typischem Vaguspulse auf. Nach Durchschneidung der Vagi bei hochbleibendem Blutdruck verschwand der Vaguspuls. Der Blutdruck aber senkt sich allmählich durch die der Erregung nachfolgende Lähmung des Gefäßnervenzentrums.

Vergleichen wir nun die Wirkung der einfachen zyklischen Isoxime, Imine und Ketone, so ergibt sich, daß die pikrotoxin-

rtige Krampfwirkung, welche den Isoximen zukommt, sowohl bei den Zykloketonen als auch an den Zykloiminen fehlt, die eigentümliche Funktionsveränderung des Skelettmuskels ist ebenfalls nur bei den Isoximen zu konstatieren. Es scheinen also diese beiden Wirkungen charakteristisch für die Zykloisoxime, d. h. die eine = CO und = NH-Gruppe nebeneinander im Ring enthaltenden hydroaromatischen Verbindungen zu sein. Freilich wirken Fenchon und Kampfer ebenfalls krampferregend, aber nur am Warmblüter, dagegen am Frosch zentral und peripher lähmend.

Für diese Krampfwirkung scheint aber die eigentümliche molekulare Konfiguration der Querbindung im Ring die Ursache zu sein, welche ja beiden Substanzen gemeinschaftlich ist. Es ist interessant, daß das, durch Eintreten der Imidgruppe in den Fenchonring entstehende Fenchonisoxim ein so sehr heftiges Krampfgift ist, ebensowohl für den Frosch, wie für den Warmblüter. Die auffallend starke Giftigkeit beim Warmblüter dürfte aber vielleicht dadurch zu erklären sein, daß die Krampfwirkung, die von Haus aus dem Fenchon zukommt, hier durch die Isoximbildung noch verstärkt wird.

Die allgemeine zentrale Lähmung, die Hauptwirkung der Ketone, tritt bei den Isoximen zurück.

Die Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate haben alle drei Gruppen gemeinschaftlich, aber diese ist am stärksten bei den Iminen und am schwächsten bei den Isoximen ausgebildet.

Wenn man die Wirksamkeit der den verschiedenen Gruppen zugehörigen, aber die gleiche Zahl von Gliedern aufweisenden Verbindungen miteinander vergleicht, so sind die Imine im allgemeinen die giftigsten, die Isoxime am wenigsten giftig, und die Ketone stehen in der Mitte.

Eine gemeinschaftliche Regel, welche die drei Gruppen zu beherrschen scheint, ist die, daß die peripheren Wirkungen an höheren, d. h. mehrgliedrigen Verbindungen stärker als an niedrigen, d. h. mindergliedrigen Verbindungen derselben Gruppe ausgebildet sind. Ebenso sind bei Isoximen und Ketonen die höher-molekularen giftiger als die niedrig-molekularen Verbindungen, bei den Iminen scheint dies indessen nicht der Fall zu sein, wie die folgende Tabelle zeigt (s. S. 223).

Die genauere Vergleichung der Isoxime mit Ketonen mit einer gleichen Zahl der Kohlenstoffatome, ist ebenfalls interessant in Hinblick darauf, daß die Ringketone, wie man schon aus der Bezeich-

Tabelle III.

	$C_nH_{2n}CO$	$C_nH_{2n}NH$	$C_nH_{2n}CONH$
5. Ring.	Pentanon	Pyrrolidin (nach Hildebrandt)	Pyrrolidon (nach Schotten)
Tödliche Dose { Frosch . .	3,0—4,4 mg pro g	Beinahe wie	?
Tödliche Dose { Maus . . .	2,6 mg (kaum)	Piperidin	ca. 10 mg (?)
Nervenwirkung . . .	schwach	deutlich	?
Muskelwirkung . . .	negativ	?	?
Zentrallähmung . . .	stark	?	?
Krampfwirkung . . .	negativ	negativ	stark
6. Ring.	Hexanon	Piperidin	Piperidon
Tödliche Dose { Frosch . .	1,9—2,3 mg	0,7—1,0 mg	3,0—4,8 mg
Tödliche Dose { Maus . . .	1,3—1,5 mg	0,40—0,76 mg	über 3,2 mg
Nervenwirkung . . .	ziemlich deutlich	sehr deutlich	nicht nachweisbar
Muskelwirkung . . .	negativ	negativ	schwach vorhanden
Zentrallähmung . . .	stark	negativ	nur Spur
Krampfwirkung . . .	negativ	negativ	stark
7. Ring.	Suberon	Hexamethylenimin	Hexanonisoxim
Tödliche Dose { Frosch . .	über 1,2 mg	?	2,8—3,5 mg
Tödliche Dose { Maus . . .	0,93—1,2 mg	0,55—0,88 mg	0,75—0,83 mg
Nervenwirkung . . .	sehr deutlich	recht stark	nachweisbar
Muskelwirkung . . .	negativ	negativ	deutlich
Zentrallähmung . . .	stark	negativ	nur Spur
Krampfwirkung . . .	negativ	negativ	stark
8. Ring.			Suberonoxim
Tödliche Dose { Frosch . .			über 2,1 mg
Tödliche Dose { Maus . . .			0,25—0,28 mg
Nervenwirkung . . .	—	—	ziemlich stark
Muskelwirkung . . .			sehr deutlich
Zentrallähmung . . .			Spur vorhanden
Krampfwirkung . . .			ziemlich stark
	Fenchon		Fenchonisoxim
Tödliche Dose { Frosch . .	0,65—0,67 mg		0,64—0,76 mg
Tödliche Dose { Maus . . .	1,7—2,1 mg		0,05—0,053 mg
Nervenwirkung . . .	recht stark	—	ziemlich stark
Muskelwirkung . . .	negativ		sehr deutlich
Zentrallähmung . . .	stark		Spur vorhanden
Krampfwirkung . . .	an d. Maus Andeutung		sehr stark.

nung entnehmen kann, das Ausgangsmaterial für die synthetische Darstellung der Isoxime bilden.

Beim Frosch ist die Giftigkeit der Isoxime eine geringere, resp. die minimale tödliche Dose eine größere, als bei den Ringketonen, bei der Maus dagegen sind die Isoxime bedeutend giftiger als die Ketone, ausgenommen das Pentanonisoxim, wie folgende Tabelle zeigt (s. S. 224).

Die Ursache für die veränderte Giftigkeit ist wohl darin zu suchen, daß durch die Einführung der Imidgruppe in den Ring der Ketone, also durch Bildung des Isoximringes, die physiologische Wirkung der Ringketone in der Weise verändert wird, daß die

Tabelle IV.

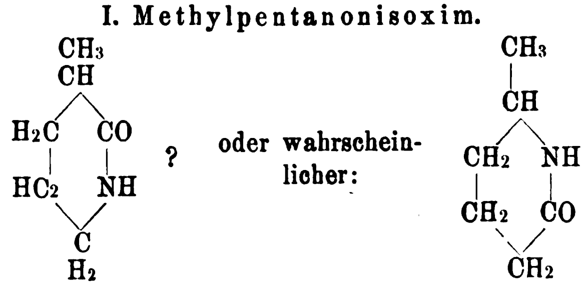
Ketone		Isoxime	
1. Pentanon.		1. Piperidon (Pentanonisoxim)	
Tödliche minimale Dose pro g		Tödliche minimale Dose pro g	
Frosch	Maus	Frosch	Maus
350	260	400	über 320
2. Hexanon.		2. Hexanonisoxim	
200	140	300	80
3. Suberon.		3. Suberonisoxim	
über 120	100	über 210	26
4. Fenchon.		4. Fenchonisoxim	
65	200	70	5

(1 = hundertstel mg = 0,00001 g).

periphere motorische und zentrale Lähmung sich vermindert, dafür aber eine neue erregende Wirkung auf das Medullarkrampfzentrum mit folgender Lähmung des Medullargebietes entsteht. Nun scheint aber für den Frosch die direkte allgemeine Lähmung, die bei den Ringketonen stärker als bei den Isoximen ausgebildet ist, das Leben mehr zu gefährden, während für den Warmblüter die, der Erregung wohl zum Teil durch Erschöpfung folgende Lähmung der Medullarzentren das für das Leben gefährliche darstellt. Diese letztere Wirkung kommt aber den Isoximen zu. Besonders tritt dies bei dem Fenchonisoxim hervor, das für die Maus fast 15 mal giftiger als für den Frosch und fast 40 mal giftiger als das Fenchon ist, obwohl beim Frosch das Fenchonisoxim etwas weniger giftig, als Fenchon sich erweist. Es kann dies ebenfalls dadurch erklärt werden, daß die von Haus aus dem Fenchon zukommende Grundwirkung des Krampfes noch durch die Isoximbildung verstärkt wird.

D. Alkylsubstitutionsprodukte der einfachen zyklischen Isoxime.

I. Methylpentanonisoxim.



Die Stellung des Methyls in dem Methylpentanonisoxim ist wohl als eine, sei es der CO- oder NH-Gruppe benachbarte anzusehen.

Es bietet sich hier somit Gelegenheit, den Einfluß der Methylierung des Kernes auf die Art der Wirkung kennen zu lernen. Leider war die zur Verfügung stehende Menge so gering, daß nur einige orientierende Versuche möglich waren.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dosis.

1,15 mg pro Gramm sind nur schwach wirksam.

2,3 mg pro Gramm sind als eben tödlich zu betrachten, da nach 15 Minuten scheinbare Erholung eintritt, dann aber nach 3 Tagen der Tod.

2. Physiologische Wirkung.

Nach 1,15 mg pro Gramm tritt nur leichtes Schäumen und geringe Kratzreflexerhöhung ein, während bei 2,3 mg pro Gramm Kratzreflexsteigerung, dann Trägheit und Lähmung hervortritt, die, nach 15 Stunden schwindend, starkem Kratzreflex und Reflexsteigerung Platz macht. Ohne daß indessen Krampfanfälle beobachtet wurden, trat nach 3 Tagen der Tod ein. Ob letzterer aber wirklich Folge der Vergiftung war, muß fraglich erscheinen.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dosis.

Nach 0,3 mg pro Gramm treten nach 1 Stunde keine Wirkungen auf, nach weiteren 0,7 mg pro Gramm und weiteren 20 Minuten ebenfalls nicht, nach nun folgendem 1 mg pro Gramm, in Summa also 2 mg pro Gramm, tritt der Tod nach 69 Minuten ein.

Die tödliche Dosis liegt somit wohl niederer als 2 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Zunächst treten bei emporgerichtetem Schwanz Krampfzuckungen auf, die, immer häufiger werdend, besonders die Brust- und Halsmuskulatur betreffen, dann nach 30 Minuten bricht ein Krampfanfall aus, bei dem das Tier auf dem Rücken liegt. Die Atmung ist dabei langsam forciert; allmählich nehmen die Anfälle mehr tonischen Charakter an, dabei besteht Reflexsteigerung. In den Zwischenpausen ist die Maus sehr matt, kann sich nicht auf den Beinen halten, dabei Dyspnoe. Nach einem heftigen Anfall kommt die Atmung nach einigen schnappenden Inspirationen zum Stillstand.

Das Methylpentanonisoxim ist somit entschieden wirksamer als das Pentanonisoxim (Piperidon), aber schließt sich, soweit sich dies beobachten ließ, in der Art seiner Wirkung diesem durchaus an.

II. α- und β-Methylhexanonisoxim. $C_5H_9.CH_3.CO.NH$.

α Schmelzp. 104—105°

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - CH_2 \\ | \qquad\qquad\qquad\quad > NH \\ CH - CH_2 - CO \\ CH_3 \end{array}$$

β Schmelzp. 60—65°

$$\begin{array}{l} \qquad CH_3 \\ CH_2 - CH - CH_2 \\ | \qquad\qquad\qquad > NH \\ CH_2 - CH_2 - CO \end{array}$$

In der α- und β-Base, die sich durch ihre verschiedenen Schmelzpunkte vor allem unterscheiden lassen, welcher für α bei 104—105°, für β bei 60—65° liegt, steht die Methylgruppe an wechselnder Stelle des Ringes, und zwar vermutlich bei β an zweiter Stelle vom N, während sie bei α vielleicht an vierter Stelle steht.

Diese beiden Verbindungen bieten somit Gelegenheit, einerseits wiederum den Einfluß der Methylseitenkette auf die physiologische Wirkung und andererseits die Verschiedenheit der Wirksamkeit, bedingt durch die verschiedene Stellung der Methylgruppe, zu studieren.

IIα. α-Methylhexanonisoxim. Schmelzpunkt 104—105°.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

1,0 mg pro Gramm Tier ist stark wirksam, aber 2,2 mg pro Gramm ist noch nicht tödlich.

2. Physiologische Wirkung.

Nach einer wirksamen Dose treten auf: Auftreibung des Bauches, Steigerung des Kratzreflexes, Vermehrung der Hautsekretion und leichte Narkose. Die Reflexerregbarkeit ist etwas gesteigert. Eine Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist sehr deutlich ausgebildet. Die Muskelkurve zeigt bei einer Dose von 1,3 mg pro Gramm, Nasenbildung und geringe Verlangsamung der Erschlaffung, wie die Kurve beweist.

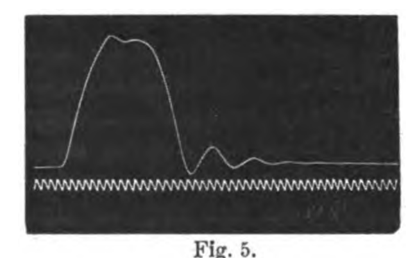


Fig. 5.

R. esc., 24 g, ♂. 12. August 1902.
11 h. 02 m. 32 mg. 1,3 mg pro g.
5 h. 45 m. Gastroc. dex., indirekte Reizung.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Es sind 0,1 mg pro Gramm schon wirksam, die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,23 und 0,4 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Es treten schon bei kleinen Dosen 0,1 mg pro Gramm auf: Atembeschleunigung, leichte Reflexsteigerung, Zuckung und leichter Krampfanfall mit folgender, bald vorübergehender Hypnose. Bei tödlicher Vergiftung wiederholen die klonischen Krampfanfälle sich fast ununterbrochen und das Tier geht in denselben innerhalb 3/4 Stunde bei 0,4 mg pro Gramm zugrunde.

c) Versuch am Kaninchen.

Per os hatten 0,23 g pro Kilogramm keine allgemeine Erscheinung zur Folge, bei 0,22 g pro Kilogramm subkutan tritt nur eine Atembeschleunigung auf.

Dr. Osterwald, Assistent des Instituts, sah nach 0,264 g pro Kilogramm subkutan Zittern, dann unkoordinierte Muskelzuckungen am Kopf und vorderen Extremitäten auftreten, dabei wurde die Atmung fliegend, ca. 350 pro Minute, nach einer halben Stunde ging der Atem auf 200 und dann zur Norm allmählich zurück. Nach einer Stunde bestand geringe Reflexsteigerung. Im Harn wurde bei diesem letzteren Versuche Zucker gefunden. Auf das Auge der Katze hatte die Verbindung, außer einer geringfügigen Reizung der Conjunktiva, keine Wirkung.

IIβ. β-Methylhexanonisoxim. Schmelzpunkt 60—65°.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Es sind 0,3 mg pro Gramm stark wirksam, die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,6 und 0,65 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Aufblähung, Hautsekretionsvermehrung und Kratzreflexsteigerung treten zunächst auf. Leichte Steigerung der Reflexerregbarkeit ist ebenfalls nachzuweisen. Klonische Krämpfe, welche anfallsweise auftreten, bilden das Hauptsymptom und kann der krampfhafte Zustand sehr lange andauern. Die Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen ist gesteigert. Die Muskelfunktion ist ebenfalls sehr gestört; wie die folgende Muskelkurve mit deutlicher Retardierung der Erschlaffung beweist; auch kommt Nasenbildung vor.

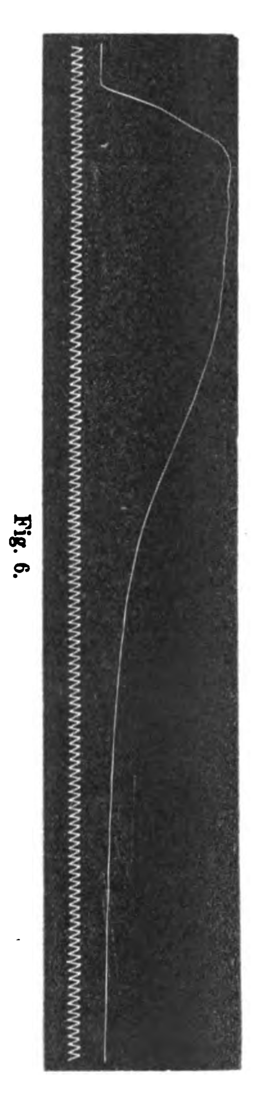


Fig. 6.

R. esc., 28 g, ♂. 12. Aug. 1902.
11 h. 05 m. 22 mg. 0,78 mg pro Gramm.
12 h. 58 m. Gastroc. dex., indirekte Reizung.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Es rufen 0,04 mg pro Gramm schwere Vergiftung hervor; die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,05 und 0,075 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Das Tier wird zuerst sehr ruhig und atmet zeitweise dyspnoisch. Die Reflexerregbarkeit ist schwach, aber deutlich gesteigert. Dann treten Zuckungen auf, klonische Krämpfe gesellen sich hinzu, und wenn der Fall tödlich verläuft, so geht das Tier nach wiederholten Krampfanfällen eventuell schon nach wenigen Minuten zugrunde. So trat z. B. nach 0,5 mg pro Gramm schon nach 7 Minuten der Tod ein.

c) Versuch am Kaninchen.

Es bleiben 0,05 g pro Kilogramm per os wirkungslos; 0,09 g pro Kilogramm subkutan rufen Aufregung und Krämpfe hervor, aber diese Dose ist noch nicht tödlich.

Die Wirkung des α- und β-Methylhexanonisoxims zeigt, wie man sieht, keine qualitative Abweichung von der des Hexanonisoxims. Aber die Methylsubstitutionsprodukte sind giftiger als die Muttersubstanz (siehe Tab. V), wie es gewöhnlich die Regel ist.

Tabelle V.

	Hexanonisoxim	α-methylhexanon-isoxim	β-methylhexanon-isoxim
Tödliche Dose	Frosch 2,8—3,5 mg	über 2,2 mg	0,6—0,65 mg
	Maus 0,75—0,83 mg	0,23—0,4 mg	0,057—0,075 mg

Besonders interessant ist die quantitative Verschiedenheit der Wirksamkeit der α- und β-Base; die β-Base ist an der Maus beinahe 5 mal und am Frosch über 3 mal so giftig als die α-Base und nicht

nur die allgemeine Giftigkeit ist bei der β-Base eine gesteigerte, vielmehr zeigt sich auch ihre Wirksamkeit auf die Skelettmuskeln erhöht, da schon bei relativ kleiner Dose hochgradige Funktionsstörung am Muskel auftreten.

Die Tatsachen beweisen, daß die verschiedene Stellung der Alkylseitengruppe am Ring von einer großen Bedeutung für die Wirksamkeit ist, d. h. daß dieselbe Gruppe die Wirkung der Gesamtverbindung je nach ihrer Anlagerung mehr oder wenig erheblich steigert. Allerdings müssen wir darauf hinweisen, daß, wie Herr Geheimrat Wallach ausdrücklich bemerkte, die β-Base außerordentlich schwer völlig rein zu erhalten ist. Es ist deshalb nicht durchaus sicher, ob nicht unser Präparat der β-Base noch mit geringen Mengen der α-Base, sowie vielleicht auch mit einer anderen chemisch nicht näher untersuchten Base verunreinigt ist.

Jene nicht näher gekannte Base, welche in geringen Mengen im Rohpräparat, dem Gemisch der α- und β-Base vorkommt, wurde von Geheimrat Wallach allerdings zu isolieren versucht[1]) und uns das Präparat zur Verfügung gestellt, dasselbe erwies sich indessen bei der Untersuchung durchaus gleichartig, aber viel schwächer wirksam als die β-Base. Die tödliche minimale Dose liegt bei der Maus zwischen 0,15 und 0,25 mg pro Gramm. Da die eventuellen Verunreinigungen nur minimal sein können, so wird ihnen demnach ein wesentlicher Einfluß auf die Wirkung der Hauptsubstanz nicht wohl zuzuschreiben sein. Sollten die Verunreinigungen den quantitativen Wirkungseffekt aber wirklich modifizieren, so ist diese Modifikation doch wohl zunächst eher eine den Wirkungsunterschied zwischen α- und β-Base auszugleichende als eine ihn verstärkende.

Da die Reingewinnung der α- und β-Base aus dem Gemisch große Schwierigkeiten bietet und diese Präparate nur in geringen Mengen zur Verfügung standen, während von dem Gemisch selbst reichliche Mengen vorhanden waren, so haben wir dieses Gemisch zu Versuchen an größeren Säugetieren verwendet, um wenigstens über die allgemeine Art der Wirkung der Isoxime bei dieser Gelegenheit näheren Aufschluß zu erhalten.

a) Kaninchen.

An Kaninchen bewirken 0,027 g pro Kilogramm nur Unruhe und Steigerung der Atemfrequenz während einer halben Stunde, von 108 auf 144 pro Minute steigend und in abermals einer halben Stunde

1) Es muß freilich noch dahingestellt bleiben, ob dies die alleinige wirksame Verunreinigung ist.

zur Norm zurückkehrend. Nach 0,055 g pro Kilogramm kam es zu Unruhe, Reflexsteigerung und Zittern. Die Messung der Atmung ergab ein Herabgehen der Atemzahl von 86 auf 68 pro Minute und Ansteigen des Atemvolumens von 1071 ccm auf 1350—1400 ccm pro Minute. Nach 1/2 Stunde war die Atemzahl wieder normal, aber das Volumen auf 1500 gestiegen; es fiel sodann wieder zur Norm in der nächsten 1/2 Stunde ab.

Nach 0,09 g, 0,11 g, 0,18 g pro Kilogramm kam es nach wenigen Minuten zu heftigen Krampfanfällen, die nach 1/2—1 Stunde verklangen, worauf die Tiere wieder normal waren.

Ein Blutdruckversuch ergab ein Ansteigen des Blutdruckes von 106 auf 124 bei gleichzeitig absinkender Pulszahl von 264 auf 228; indessen waren Krampfsymptome der Messung einige Minuten vorangegangen.

b) Hunde.

Am Hunde erzeugten 0,046 g pro Kilogramm subkutan nur etwas beschleunigte Atmung, Zittern, Speichelfluß und Nausea. Nach 0,09 g pro Kilogramm dagegen kam es zu verlangsamter, keuchender Atmung, Speichelfluß, Erbrechen, heftiger Unruhe und nach 1/2 Stunde zu heftigen klonischen Krämpfen, welche sich während der nächsten Stunde mehrfach wiederholten, worauf dann nach einiger Zeit bestehender Mattigkeit das Tier über Nacht zur Norm zurückkehrte. Nach den Anfällen und am nächsten Tage ließ sich im Harn Zucker nachweisen.

III. Trimethylhexanonisoxim $C_8H_{16}CONH$

```
                 H2    H2
(CH3)2 = C ——— C ——— C                       — CH2
         |             \                        \
         |      H       >CO      oder            >NH
         |             /                        /
       H2C ——— C ——— NH                      — CO
              CH3
```

Die Verbindung hat eine Methylseitenkette an 1. und zwei an 3. Stelle von Stickstoff, resp. der CO-Gruppe.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base des salzsauren Salzes).

Es sind 0,07 mg pro Gramm Tier schon wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,33 mg und 0,68 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Hautsekretionsvermehrung, Kratzreflexsteigerung und Atemstillstand, sowie narkotische Symptome treten selbst bei kleinen Gaben auf. Die gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist sowohl durch forcierte Bewegung, als auch durch Tetanisierung des Nervenstammes nachzuweisen.

Bei großen Gaben herrscht schließlich die Lähmungserscheinung vor und die motorischen Nervenenden werden endlich vollständig unerregbar. Die verzögerte Erschlaffung des kontrahierten Muskels ist sowohl an der steifen Bewegung der Tiere als auch am Myogramm zu konstatieren, ebenso eine Andeutung von Nasenbildung am aufsteigenden Schenkel der Kurve, wie sie Fig. 7 zeigt. Ein Wirkungsunterschied zwischen Temporaria- und Esculentamuskel ist nicht nachweisbar.

R. temp., 21 g, ♂. 18. Juli 1902.
12 h. 46 m. 10,8 mg salzsaures Salz.
3 h. 06 m. 9,0 mg salzsaures Salz.
(Fr. Base 16 mg, 0,76 mg pro g.)
5 h. Gastroc. sin., dir. Reizung.

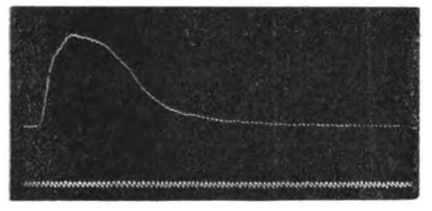


Fig. 7 a.

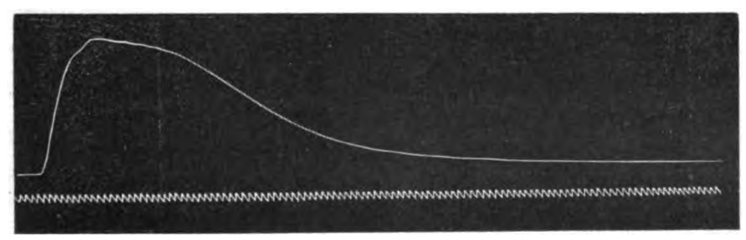


Fig. 7 b.

R. esc., 27 g, ♂. 21. Juli 1902.
11 h. 40 m. 10,2 mg salzsaures Salz.
3 h. 45 m. 12,6 mg salzsaures Salz.
(Fr. Base 17,5 mg. 0,68 mg pro Gramm.)
6 h. Gastroc. dex., direkte Reizung.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. letale Dose (berechnet für freie Base).

Es sind 0,11 mg pro Gramm wirksam. Die minimale Dose liegt zwischen 0,11 und 0,3 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Die Wirkung besteht hauptsächlich in Zuckungen und Krämpfen, welche bei größeren Gaben fast ununterbrochen auftreten und schließlich in Streckkrampf übergehen, in welchem dann das Tier zugrunde geht. Andere Erscheinungen außer Atemverlangsamung im Anfangsstadium wurden nicht beobachtet.

Trimethylhexanonisoxim ist sonach bedeutend giftiger als Hexanonisoxim. Am Frosch wirkt das erstere mehr lähmend und die deutliche Steigerung des Kratzreflexes im Anfangsstadium der Vergiftung ist wohl als eine Andeutung der Krampfwirkung anzusehen, welche von der peripheren Lähmung in ihrer weiteren Entwicklung verdeckt wird. Ein viel stärkeres Hervortreten der Nervenendwirkung bei dem Trimethylhexanonisoxim als bei dem Hexanonisoxim bestätigt wiederum die alte Angabe früherer Autoren, welche wir bereits bei dem Trimethylpiperidin betont haben.

IV. Methylisopropylhexanonisoxime ($C_9H_{17}CO.NH$).

```
         HCH3                                    H
 H2C —— C —— CH2                          H3C — C — CH3
  |            \                                 |
  |      H      > CO      (1)             H2C —— C —— CH2        (2)
  |            /                           |           \
 H2C —— C —— NH                            |     H      > CO
         |                                 |           /
  H3C — C — CH3                           H2C —— C —— NH
         H                                       CH3
```

Auch hier standen uns zwei isomere Verbindungen zur Verfügung. Bei dem Linksmenthonisoxim (1) steht die Methylgruppe an 4. Stelle und die Isopropylgruppe an 1. Stelle; bei dem Tetrahydrocarvonisoxim (2) dagegen ist die Anlagerung der beiden Gruppen eine gerade umgekehrte.

IVa. Linksmenthonisoxim.

Das Linksmenthonisoxim ist als ein 1-Isopropyl-Methylhexanonisoxim zu betrachten.

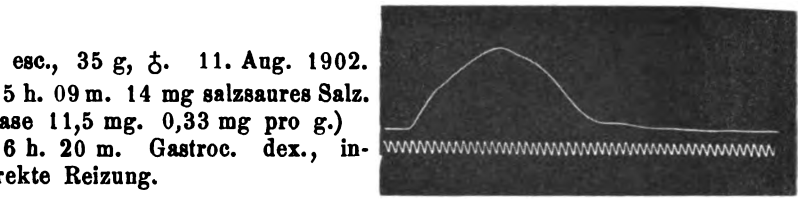
a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base des salzsauren Salzes).

Es sind 0,25 mg pro Gramm sehr stark wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,25 und 0,33 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Zunächst sieht man Hautsekretionssteigerung und Kratzreflexsteigerung auftreten, dazu gesellen sich sehr bald Atemstillstand und sonstige zentrale Lähmungserscheinungen. Die Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen wird etwas später deutlich und hält über 10 Stunden an bis zu der Zeit, wo die zentrale Lähmung vollständig vorübergeht. Die Muskelwirkung ist, wie Figur 8 zeigt, schwach, aber doch vorhanden.



R. esc., 35 g, ♂. 11. Aug. 1902.
5 h. 09 m. 14 mg salzsaures Salz. (Base 11,5 mg. 0,33 mg pro g.)
6 h. 20 m. Gastroc. dex., indirekte Reizung.

Fig. 8.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base).

Es sind 0,11 mg pro Gramm etwas wirksam und 0,25 mg pro Gramm ist stark wirkend. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,39 und 0,55 mg.

2. Physiologische Wirkung.

Bei kleiner Dose (0,1 mg pro Gramm) sieht man Atemverlangsamung und taumelnden Gang. Wählt man aber die Dosen größer, so wird das Tier zunächst etwas unruhig, sehr bald aber tritt Ruhe ein und das Tier taumelt im Gang, um schließlich auf die Seite fallend einzuschlafen. Während des Schlafes sieht man dann das Auftreten klonischer Krämpfe, die natürlich nicht heftig sind und meist als Schwimmbewegungen oder nur als Zuckungen in Erscheinung treten. Bei letaler Vergiftung wird die Narkose sehr tief und das Tier geht unter Atemstillstand ohne Konvulsion zugrunde.

c) Versuch an anderen Säugetieren.

Am Kaninchen wirkt Linksmenthonisoxim in einer Dose unter 0,24 g pro Kilogramm in den Magen fast nicht. 0,48 g pro Kilogramm in den Magen ruft typische klonische Krämpfe hervor und das Tier endet in denselben nach 2 Stunden.

Bei direkter, intravenöser Injektion bedingte eine Gabe von 0,086 g pro Kilogramm eine deutliche Verlangsamung der Atmung bei Vertiefung der Atemzüge und es trat zwar keine Steigerung,

aber auch kein nennenswertes Absinken des Blutdruckes auf, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch. 16. Jannar 1903.

Kaninchen, 2400 g.

3 h. 49 m. Blutdruck normal 102—106, Atemzahl 60, Ausschlag 3,5 mm.

4 h. 02 m. Blutdruck normal 114—118.

4 h. 12 m. Injektion von 0,086 g Linksmenthonisoxim pro Kilo.

4 h. 21 m. Blutdruck 104—108, Atemzahl 50, Ausschlag 5 mm.

4 h. 27 m. Blutdruck 106—109, Atemzahl 47, Ausschlag 5 mm.

4 h. 56 m. Injektion von 0,086 g pro Kilo.

5 h. 16 m. Blutdruck 96—98, Atemzahl 45, Ausschlag 6,3 mm.

Wie man sieht, geht nach der zweiten Injektion allerdings der Blutdruck etwas herunter, aber gleichzeitig vertieft und verlangsamt sich die Atmung.

Am Hund wirkten allerdings 0,1 g pro Kilogramm schon heftig krampferregend; die Tiere zeigten dabei Gespenstersehen, große Aufregung, Atembeschleunigung usw., wie man es auch bei Kampfer beobachten kann.

IVb. Tetrahydrocarvonisoxim.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Es wirken 0,27 mg pro Gramm sehr stark. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,31 und 0,47 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Der Kratzreflex ist im Anfang der Vergiftung schwach, doch deutlich gesteigert, aber er wird sehr bald von den Lähmungserscheinungen verdeckt und erst wieder nachweisbar, wenn die Lähmung zurückgeht. Bei schweren Vergiftungen wird das Tier vollständig bewegungslos und reagiert nur gegen starken Reiz ganz schwach. Die Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen ist dabei ziemlich stark gesteigert. Die Muskelkurve zeigt die bereits erwähnte typische Veränderung (bei 0,31 mg pro Gramm, wie die beigefügte Kurve Fig. 9 zeigt; s. S. 235). Die Hautsekretion wird etwas vermehrt.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Es sind 0,29 mg pro Gramm recht wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,57 und 0,67 mg pro Gramm.

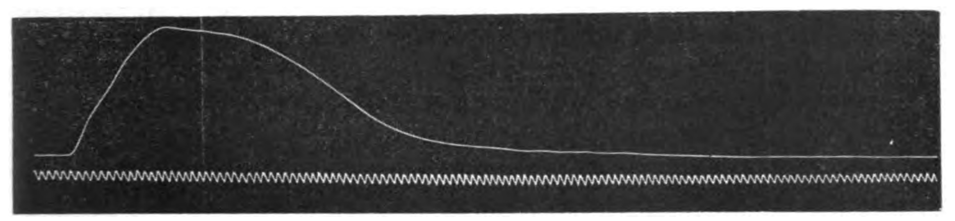


Fig. 9.

R. esc., 26 g, ♂. 13. August 1902.

3 h. 19 m. 8,7 mg. 0,31 mg. pro Gramm.
6 h. 35 m. Gastroc. dex., indirekte Reizung.

2. Physiologische Wirkung.

Aufsteigende motorische Lähmung und Atemverlangsamung sind es, welche zunächst auftreten. Das Tier nimmt dann Seitenlage an und schläft ein. Im Schlaf ist die Reflexerregbarkeit etwas gesteigert und das Tier reagiert gegen schmerzhaften Reiz mit Schreien und Zucken. Bei nicht tödlicher Vergiftung wird die Narkose allmählich zurückgehend, dann treten klonische Krämpfe, zwar nicht sehr heftig, aber doch ganz typisch ausgebildet, zutage, welche sich anfallsweise wiederholen. Bei tödlicher Vergiftung wird die Narkose immer tiefer und die Atmung wird langsamer und seichter. Die Tiere gehen dabei einfach unter Atemstillstand ohne Konvulsionen zugrunde. Der krampfhafte Zustand ist dann vollständig verdeckt von der Lähmung.

Am Kaninchen rufen 0,256 g pro Kilogramm per os eine ziemlich hochgradige Narkose, aber ohne sonstige Erregungserscheinungen hervor. Die Atmung wird aber schon durch Gaben von 0,17 g pro Kilogramm deutlich verlangsamt und vertieft und auch der Blutdruck zeigt ein Ansteigen von 104—108 mm auf 120—130, welches mit Intermissionen periodisch auftritt, während die Pulszahl sich nicht nennenswert ändert. Bei einem anderen Versuch, bei welchem 0,15 g pro Kilogramm subkutan in warmer Lösung in 12 ccm mit zwei Tropfen HCl injiziert wurden, trat ebenfalls Blutdrucksteigerung von normal 95—98 auf 100, 102, 114, 112 ein, nach einer Stunde kehrte der Druck auf 96 zurück. Die Atmung war dabei ebenfalls verlangsamt von normal 100 pro Minute auf 80 und 60 pro Minute, das Volumen aber stieg von 12,5 auf 19,1 ccm pro Atemzug an. Freilich zeigte das Tier Andeutung von motorischer Erregung.

Die beiden isomeren Verbindungen sind also qualitativ und quantitativ in ihrer Wirkung sehr ähnlich; sie lassen die Lähmung

mehr hervortreten und es ist die Krampfwirkung des Hexanonisoximkerns bei ihnen entschieden zurückgedrängt. Die narkotische Wirkung (besonders an der Maus) hat man wohl auf die Alkylseitenketten, namentlich die Isopropylgruppe, zurückzuführen. Auch die Nervenendwirkung ist viel stärker bei beiden Verbindungen, als es bei dem Hexanonisoxim der Fall ist.

Wie man aus der folgenden Tabelle sofort ersieht, ist denn auch entsprechend der mehr hervortretenden Krampfwirkung das Hexanonisoxim und β-Methylhexanonisoxim für die Maus viel giftiger als für den Frosch, bei dem Linksmenthonisoxim und Tetrahydrocarvonisoxim mit ihrer stärkeren Lähmungswirkung wird die tödliche Dose beim Frosch kleiner.

Tabelle VI.

	Die minimale tödliche Dose	
	Frosch	Maus
Hexanonisoxim	2,8—3,5 mg	0,75—0,83 mg
β-Methylhexanonisoxim	0,6—0,65 mg	0,057—0,075 mg
Linksmenthonisoxim	0,25—0,33 mg	0,39—0,55 mg
Tetrahydrocarvonisoxim	0,31—0,47 mg	0,57—0,67 mg

Besonders interessant ist der Vergleich zwischen β-Methylhexanonisoxim und Linksmenthonisoxim, welch letzteres als Isopropyl-β-Methylhexanonisoxim betrachtet werden kann; zwar ist die Giftigkeit beim Frosch gesteigert durch den weiteren Eintritt der lähmend wirkenden Isopropylseitenkette, dagegen ist die Toxizität für die Maus bedeutend vermindert (ca. ein Achtel). Hier spielt wahrscheinlich ein innerer Antagonismus (wenn man es so nennen darf) seine Rolle, d. h. die lähmende Wirkung der Isopropylgruppe vermindert die Gefahr, welche durch die Krampfwirkung des zyklischen Kerns bedingt ist, indem sie der durch die Krämpfe bewirkten Erschöpfung durch Abmilderung derselben vorbeugt. So kann das Säugetier relativ größere Mengen von dem Linksmenthonisoxim resp. Tetrahydrocarvonisoxim als von β-Methylhexanonisoxim vertragen, während die beiden ersteren Verbindungen viel deletärer für den Frosch als die letztere und das Hexanonisoxim sind, da sich bei ersteren die Lähmungswirkung durch die Propylgruppe in verstärktem Maße geltend macht.

V. Bihydrolinksmenthonisoxim. $C_9H_{18}CONHH_2$.

```
          H
H2C ——— C ——— C2H
 |      CH3      \
 |                 COH   .
 |        H      \\
H2C ——— C ——— NH2
          |
   H3C — C — CH3
          H
```

Diese Verbindung gehört eigentlich nicht zu den Isoximen, sie ist durch Reduktion des Linksmenthonisoxims erhalten und, wie nach Abschluß dieser Untersuchung von Herrn Geheimrat Wallach festgestellt wurde, keine zyklische Verbindung mehr, sondern hat aliphatische Struktur.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Es sind 0,16 mg pro Gramm unwirksam, 0,4 mg pro Gramm stark wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,5 und 0,7 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Es ist ein geringer gesteigerter Kratzreflex, namentlich im Anfang, wie es scheint, vorhanden. Derselbe wird aber sehr bald durch die auftretenden Lähmungserscheinungen verdeckt. Die motorische Lähmung beruht indessen hauptsächlich auf der peripheren Nervenendwirkung. Die Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist bei einer schweren Vergiftung (über 0,7 mg pro Gramm) eine so hochgradige, daß der bloßgelegte Ischiadicus gegen tetanisierenden Reiz nur mit einmaliger Kontraktion des Gastrocnemius reagiert und danach schon vollständig unerregbar ist, die Wiederherstellung der Erregbarkeit des Nervens dauert indessen nicht lange, höchstens nur einige Minuten. Bei kleineren Gaben (ca. 0,4 mg pro Gramm) scheint das Tier motorisch gar nicht gelähmt zu sein, doch die gesteigerte motorische Erschöpfbarkeit läßt sich sowohl durch forcierte Bewegung als auch durch elektrische Reizung des motorischen Nervenstammes sehr deutlich konstatieren. Die Muskelkurve zeigt ebenfalls angedeutete Nasenbildung und verzögerte Erschlaffung, wie letzteres die Figur 10 zeigt. Die Hautsekretion ist etwas vermehrt.

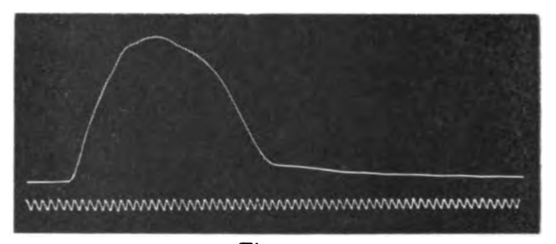


Fig. 10.

R. esc., 28 g, ♂. 13. August 1902.
10 h. 37 m. 14 mg. 0,5 mg pro Gramm.
12 h. 17 m. Gastroc. dex., indirekte Reizung.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose.

Es sind 0,24 mg pro Gramm kaum wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,44 und 0,48 mg pro Gramm.

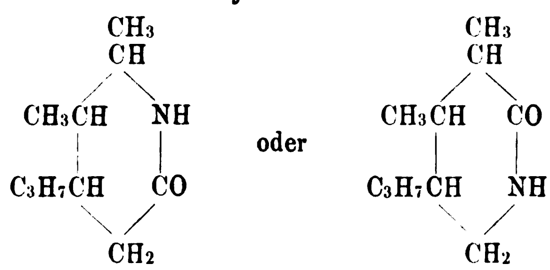
2. Physiologische Wirkung.

Bei einer kleinen Dose (0,24 mg pro Gramm) wird die Atmung nach vorhergehender Beschleunigung verlangsamt und die Tiere sitzen ruhig da. Wählt man aber eine größere Gabe (über 0,4 mg pro Gramm), dann gesellen sich dazu klonische Krämpfe, welche sich periodisch wiederholen. Bei tödlichen Fällen geht das Tier unter Krämpfen, welche mehrere Minuten dauern und schließlich in die tonische Form übergehen, zugrunde. Eine Steigerung der Reflexerregbarkeit ist indessen nie beobachtet. Auch in der krampffreien Zeit fehlen Lähmungserscheinungen durchaus. Nach 0,4 mg pro Gramm treten die Krämpfe nach 30 Minuten, aber nur in Form schüttelnder Bewegungen des Kopfes und Rumpfes auf, dieser Zustand hält eine halbe Stunde an, worauf sich das Tier erholt. 0,55 mg pro Gramm indessen lassen ausgesprochene Krämpfe schon nach 25 Minuten auftreten, die sich anfallsweise wiederholen und denen das Tier nach 2 Stunden erliegt.

Die qualitative Wirkung des Bihydrolinksmenthonisoxims weicht somit an der Maus nicht wesentlich von der des Linksmethonisoxims ab, nur ist die Krampfwirkung bei der ersteren Verbindung und die Lähmungswirkung bei der letztern deutlicher ausgebildet. Hinsichtlich der quantitativen Wirksamkeit ist die Bihydrobase am Frosch deutlich weniger giftig als das Linksmenthonisoxim, aber an der Maus ist die deletäre Wirkung beider Verbindungen ziemlich gleich. Die relativ kleinere letale Dose der Bihydrobase bei der Maus

würde sich wiederum durch das Vorherrschen der Krampfwirkung erklären, denn allem Anschein nach ist die Bihydrobase etwas weniger giftig als das Linksmenthonisoxim. Dafür spricht wenigstens der Umstand, daß 0,25 mg pro Gramm der letzten Base eine schwere Vergiftung an der Maus hervorruft, während 0,24 mg pro Gramm der ersten fast ohne Wirkung bleibt. Man würde nun auf Grund des Wirkungsbildes hier geneigt sein, eine zyklische Verbindung anzunehmen, zumal im Hinblick auf die Wirkung an der Maus, welche der des Menthonisoxims so sehr gleicht und durchaus nicht zu der eines Amidoalkohols passen will, wie ein Blick auf die Wirkung des Amidohexylalkohols zeigt, dem jede Krampfwirkung fehlt. Am Frosch würde eher die Wirkung sich mit einem azyklischen Aufbau in Einklang bringen lassen. Man könnte deshalb hier auf die Vermutung kommen, daß, sofern wirklich die Verbindung azyklischer Natur ist, im Organismus des Warmblüters sich die Bildung des Ringes wieder vollzöge und so die so eigenartigen typischen Krämpfe zustande kämen.

VI. Thujamenthonisoxim.



Thujamenthonisoxim ist Dimethyl-isopropyl-piperidon.

a) Versuch am Frosch.

1. Wirksame resp. tödliche Dose des salzsauren Salzes (berechnet auf freie Base).

Es sind 0,08 mg pro Gramm wirksam. Die minimale tödliche Dose liegt zwischen 0,21 und 0,41 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Kratzreflexsteigerung und deutliche Vermehrung der Hautsekretion sind die ersten Symptome. Die zentrale Lähmung tritt schon bei der kleinsten Dose (0,08 mg pro Gramm) auf. Die Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigung ist bei einer mittleren Dose (0,2 mg pro Gramm) deutlich gesteigert. Die Muskelwirkung ist

bei Thujamenthonisoxim etwas eingehender untersucht, weil diese Verbindung schon in einer sehr kleinen Dose am Froschmuskel sich wirksam erweist und außerdem uns ein etwas größerer Vorrat zur Verfügung stand.

Eine eigentümliche steife Bewegung, d. h. die verzögerte Erschlaffung der kontrahierten Muskel, sieht man schon nach einer Gabe von 0,08 mg pro Gramm auftreten.

Daß die Muskelwirkung auch hier wieder von der Injektionsstelle (1 proz. wässerige Lösung von salzsaurem Salz, also 0,82 Proz. Basengehalt) sich verbreitet, konnte sowohl bei Temporaria als auch Esculenta beobachtet werden.

Die Muskelkurve zeigt die Nasenbildung und verzögerte Erschlaffung, wie die folgenden beiden Kurven dartun. Die Veränderung der Zuckung tritt bei beiden Froscharten in gleicher Weise auf.

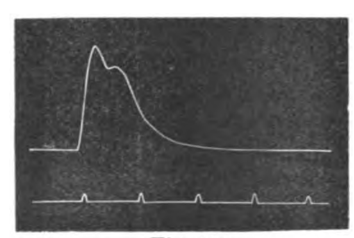


Fig. 11 a.

R. esc., 28 g, ♂. 3. Juni 1902.
3 h. 25 m. 8,4 mg salzsaures Salz. (Base 6,9 mg. 0,25 mg pro Gramm.)
4 h. 24 m. Gastroc. sin., indirekte Reizung.

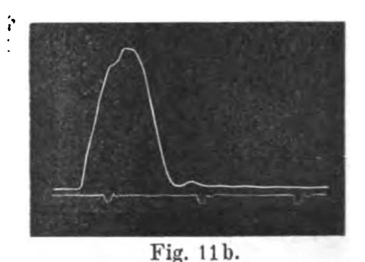


Fig. 11 b.

R. temp., 35 g, ♂. 16. Juni 1902.
5 h. 48 m. 3,0 mg salzsaures Salz. (Base 2,5 mg. 0,07 mg pro Gramm.)
6 h. 16 m. Gastroc. sin., indirekte Reizung.

Zeitmarkierer 1/5 Sekunde.

Eine Gabe von 0,01 mg pro Gramm ruft am Temporaria gastrocnemius eine Vermehrung der Hubhöhe, der maximalen Arbeitsleistung und absoluter Kraft hervor. Dabei bleibt die Zuckungskurve aber ganz normal.

Bei 0,025 mg pro Gramm ist die Hubhöhe für kleine Gewichte zwar vermehrt, aber für größere vermindert. Das Maximum der Arbeiten der einzelnen Zuckung und die absolute Kraft sind ebenfalls vermindert. Die Zuckungskurve zeigt jetzt schon typische Veränderung.

Eine Gabe von 0,07 und 0,16 mg pro Gramm vermehrt jedoch noch die Hubhöhe für kleine Gewichte, obwohl diejenige für schwerere deutlich vermindert wird.

Die neutral oder schwach alkalisch gemachte 0,3 proz. Lösung von Thujamenthonisoxim-chlorhydrat in physiologischer Kochsalzlösung bringt die Froschmuskelfaser unter dem Mikroskop sofort zur Gerinnung.

b) Versuch an der Maus.

1. Wirksame resp. tödliche Dose (berechnet für freie Base).

Eine Gabe von 0,1 mg pro Gramm ist noch fast unwirksam, 0,25 mg pro Gramm ruft typische Vergiftungserscheinungen hervor. Die minimale tödliche Gabe liegt zwischen 0,35 mg und 0,44 mg pro Gramm.

2. Physiologische Wirkung.

Bei kleinen Dosen (0,1 mg pro Gramm) wird das Tier etwas ruhig und atmet periodisch langsam. Eine etwas größere Gabe, 0,17 mg pro Gramm ruft leichte Narkose und Parese hervor, das Tier taumelt im Gang besonders mit den hinteren Extremitäten. Nach einer Dose über 0,25 mg pro Gramm treten Zuckungen und Krämpfe mit Lähmungserscheinungen Hand in Hand auf. Der letale Ausgang tritt unter der fortschreitenden Lähmung und der allmählichen Verlangsamung der Atmung ohne Erstickungskonvulsion ein.

Da Thujamenthonisoxim koffeinähnlich am Frosch wirkt, so wurde auch ein diuretischer Versuch am Kaninchen ausgeführt, dessen Resultat indessen negativ ausfiel (0,05 g pro Kilogramm intravenös injiziert).

Thujamenthonisoxim ist somit beinah zehnmal giftiger als Piperidon. Die krampferregende Wirkung des Piperidonkerns ist größtenteils infolge der Wirkung der Alkylseitengruppen, wahrscheinlich hauptsächlich infolge der der Isopropylgruppe, verdeckt. Die Nervenwirkung, welche an Piperidon sogar bei tödlichen Gaben nicht nachweisbar ist, kommt dahingegen am Thujamenthonisoxim sehr deutlich zum Vorschein.

E. Gruppe der zyklischen Oxime
von Dr. Hayashi.

Im Jahre 1892 hatte Zehner (Dissertation, Marburg) zuerst auf die eigentümliche Wirkung des Kampferoxims, Muskelstarre hervorzurufen, aufmerksam gemacht. Später hat Fry (British medical Journal 1897, S. 1713) ganze Reihen von Oximen mit Rücksicht auf die Muskelwirkung untersucht, und dabei erwiesen sich nur das Acetophenonoxim und Oenantholdoxim positiv als in diesem Sinne wirksam.

Nachdem eine charakteristische Wirkung auf quergestreiftem Muskel bei den zyklischen Isoximen konstatiert war, mußte es von Interesse sein, auch die Wirkung der chemisch den Isoximen so nah verwandten zyklischen Oxime zu untersuchen, da die Hoffnung bestand, einen etwaigen Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und physiologischen Wirkung auch hier aufzufinden, freilich muß bei diesen Verbindungen mit der Möglichkeit einer Hydroxylaminbildung gerechnet werden.

I. **Kampferoxim** $C_9H_{16}CNOH$

```
           CH3
            C
     H2C    |    C=NOH
      | H3CCCH3 |
     H2C    |    CH2
            C
            H
```

A. Versuch am Frosch.

Kampferoxim wirkt an beiden Froscharten, Eskulenten und Temporarien qualitativ ganz verschieden.

Wir haben 2 proz. Mandelöllösung von Kampferoxim benutzt und immer subkutan appliziert.

1. **Rana temporaria:** Eine Gabe von 0,11 mg pro Gramm verursacht keine nachweisbare Vergiftungserscheinung. Bei einer größeren Gabe von 0,24 mg pro Gramm sieht man von der Injektionsstelle allmählich fortschreitende Muskelstarre auftreten und dazu gesellt sich die zentrale Parese, die schließlich in vollständige Bewegungs- und Reflexlosigkeit übergeht. Die motorischen Nerven bleiben dabei aber intakt. Der noch nicht starr gewordene Muskel zeigt keine Abnormität in seinem Zuckungsmodus. Die Tiere gehen bei dieser Gabe innerhalb eines Tages zugrunde. Bei einer noch größeren Gabe, ca. 0,5 mg pro Gramm, ist das Vergiftungsbild ganz gleich dem oben geschilderten, aber eine leichte Steigerung der Erschöpıbarkeit der motorischen Nervenendapparate ist hier doch zu konstatieren.

2. **Rana esculenta.** Bei Eskulenten ist das Vergiftungsbild ein ganz anderes. Nach einer kleinen Gabe (ca. 0,2 mg pro Gramm) wird das Tier zunächst etwas ruhig und am nächsten Tage findet man eine Auftreibung des Bauches, gesteigerten Kratzreflex und krampfhafte Bewegungen. Erst später, am 3. Tage, treten die typischen Krampfanfälle auf. Eine gesteigerte Erschöpfbarkeit der

Nervenendapparate läßt sich in diesem letzten Stadium nachweisen. Die Nervenendwirkung geht nach einigen Tagen zurück, aber die Krampfanfälle dauern noch mehrere Tage an, bis das Tier schließlich an Erschöpfung zugrunde geht. Wählt man noch größere Dose, über 0,5 mg pro Gramm, so wird das Tier paretisch nach einem vorangehenden, kurzen Stadium gesteigerter Kratzreflexerregbarkeit. Die Reaktion gegen äußeren Reiz ist erhalten. Die Parese beruht nur auf der hochgradigen gesteigerten Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate, so daß, wenn man den bloßgelegten Ischiadikusstamm mit einem schwachen sekundären Strom tetanisiert, man nur einmal die Kontraktion des Gastrocnemius sieht; die Erregbarkeit des Nervens ist aber nach einigen Minuten schon wieder hergestellt, dabei bleibt der Muskel selbst völlig intakt und sein Zuckungsmodus ist graphisch nicht verändert Die periphere Lähmung geht im Verlauf einiger Tage allmählich zurück und dann sieht man die krampfhaften Erscheinungen zum Vorschein kommen. Zuerst treten eigentümliche paretische, aber krampfhafte Bewegungen auf; später aber, mit dem totalen Verschwinden der Nervenwirkung, wird das krampfhafte Bild allmählich völlig deutlich und es bilden sich die typischen klonischen Krampfanfälle aus, die mehrere Tage lang sich periodisch wiederholend bis zum Exitus anhalten. Muskelstarre ist nicht an der Esculenta beobachtet worden, obwohl eine große Dose von 0,9 mg pro Gramm gegeben wurde.

B. Versuch am Säugetier.

Am Kaninchen ist 0,08 g pro Kilogramm von Kampferoxim per os schon eine tödliche Gabe, bei der das Tier unter heftigen Krämpfen innerhalb einer Stunde zugrunde geht.

Die Muskelwirkung des Kampferoxims an Temporaria stimmt, wie man sieht, mit den Angaben von Zehner (l. c.) überein. Die Krampfwirkung ist von Paschkis und Obermeyer (Sitzungsberichte d. Kaiserl. Akad. der Wissenschaft, Wien, Bd. 101, Abt. III, S. 308, 1892) beobachtet, von Zehner dagegen vermißt worden. Nach unserer Beobachtung kommt der Krampf zwar vor, aber nur an Eskulenten. Paschkis und Obermeyer haben aber die Froschart nicht berücksichtigt und sprechen nur von der Wirkung am Frosch im allgemeinen. Nach Zehner soll nun die Nervenwirkung beim Kampferoxim zwar fehlen; indessen konnten wir eine deutliche Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate beobachten. Das von uns gesehene Vergiftungsbild am Säugetier weicht nicht von den Angaben Zehners und Paschkis, sowie Obermeyers ab.

II. Isothujonoxim $C_9H_{16}CNOH$

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ C \\ CH_3C \quad\quad C{=}NOH \\ | \quad\quad\quad | \\ C_3H_7-CH \text{———} CH_2 \end{array}$$

Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und in neutralem Öl, daher wurde sie fein verteilt in Gummilösung subkutan appliziert.

An der Maus wirkte das Isothujonoxim garnicht bis zu einer Dose von 4,3 mg pro Gramm.

Versuch am Frosch.

1. Rana temporaria zeigt bei 0,2 mg pro Gramm keine Wirkung, 0,3 mg pro Gramm rufen zentrale Parese und leichte Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendapparate hervor, aber das Tier kommt immer davon. Bei einer Dose über 0,45 mg pro Gramm verläuft die Vergiftung stets letal; man sieht die von der Injektionsstelle fortschreitende Muskelstarre, die innerhalb einiger Stunden oder eines Tages allgemein wird, je nach der gegebenen Menge. Die motorischen Nerven in dem noch nicht von Muskelstarre angegriffenen Gebiete werden zuerst leicht erschöpfbar und schließlich vollständig unerregbar. Dabei ist aber das Herz immer das Ultimum moriens. Die Myographionkurve des noch nicht starr gewordenen Muskels zeigt keine Abnormität.

2. Rana esculenda: An Eskulenten ist Muskelstarre niemals beobachtet, obwohl einmal eine große Dose von 3 mg pro Gramm gegeben wurde. Bei solchen großen Gaben geht das Tier innerhalb eines Tages durch zentrale Lähmung zugrunde. Bei einer kleineren Dose, etwa 1,3 mg pro Gramm zeigt sich zuerst das Bild einer zentralen Lähmung, aber nach Verlauf von einigen Tagen werden die motorischen Nervenendapparate sehr leicht erschöpfbar und schließlich vollständig unerregbar. Die Muskeln bleiben dabei durchaus intakt in der Erregbarkeit und dem Zuckungsmodus. Die Tiere gehen nach mehreren Tagen unter Lähmung zugrunde.

Kampferoxim ist in der Wirksamkeit bedeutend stärker als Kampfer, am Frosch und namentlich am Kaninchen. Eine Gabe von 0,5 g pro Kilogramm Kampfer ruft an Kaninchen keine Krampferscheinung hervor, dagegen wirken 0,08 g pro Kilogramm Kampferoxim letal unter den heftigsten Krämpfen. Einen qualitativen Wirkungsunterschied zwischen Kampfer und Kampferoxim findet man beim Frosch. Die klonischen Krämpfe an Esculenta und die Muskelstarre an Temporaria kommen bei der Kampfervergiftung nicht vor.

Gemeinschaftlich aber ist beiden Substanzen die Wirkung, die Erschöpfbarkeit der motorischen Nerven zu steigern. Es ist dabei interessant, daß das Isothujonoxim ähnlich dem Kampferoxim am Froschmuskel wirkt, aber ihm die Krampfwirkung fehlt, vielleicht da sie verdeckt ist von der lähmenden Wirkung der Alkylseitenketten, vielleicht spielt auch hier die Doppelbindung im Ring eine Rolle.

Ein Vergleich der Wirkungen der Oxime und Isoxime, wie ihn die folgende Tabelle zeigt, dürfte nicht ohne Interesse sein.

Tabelle VII.

	Fenchon:	Fenchonisoxim:
Frosch: Minimale tödliche Dose in mg pro Gramm	0,65—0,67	0,64—0.76
Wirkung:	Zentrale Lähmung, periph. mot. Erschöpfbarkeit, Muskel intakt.	Chronische Krämpfe, periph. mot. Erschöpfbarkeit, Muskel affiziert.
Maus: Minimale tödliche Dose	1,7—2,1	0,05—0,053
Wirkung:	Zentrale Lähmung, Krämpfe.	Krämpfe.
	Kampfer:	**Kampferoxim:**
Frosch: Minimale tödliche Dose	0,24—0,56	Temp. 0,11—0,24, Escul. unter 0,22.
Wirkung:	Zentrale Lähmung, Nerven affiziert, Muskel intakt.	Temp. Zentrale Lähmung, Nerven und Muskel affiziert. Escul. Krämpfe, Nerven affiziert, aber Muskel intakt.
Kaninchen: Wirkung:	0,5 g pro kg ohne Wirkung. Krampf.	0,08 g pro kg tödlich. Krampf.

Wenn man diese Tabelle übersieht, so erkennt man, daß das Kampferoxim dem Fenchonisoxim in der Tat nahe steht, sowohl in seiner Wirkungsweise als auch in seinem Verhältnis zur Muttersubstanz. Die Wirkung an der Skelettmuskulatur ist aber bei den Oximen eine prinzipiell ganz andere als bei dem Isoxime; darauf möge zum Schluß noch näher eingegangen werden.

Muskelwirkung und ihre Beziehung zu der chemischen Konstitution.

Wie wir gesehen haben, versetzen die sämtlichen von uns untersuchten zyklischen Isoxime die Skelettmuskeln des Frosches in einen

eigenartigen Zustand, der Art, daß die Kontraktion des Muskels zwar ziemlich in der normalen Weise verläuft, aber dessen Ausdehnung auf die ursprüngliche Länge sehr langsam von statten geht. Die Muskelkurven zeigen dabei manchmal Unregelmäßigkeiten und auch die sogenannte Nasenbildung. Diese Muskelveränderung, so weit sie bisher untersucht wurde, kommt ebenso wohl bei Esculenta wie bei Temporaria vor.

Unter den bisher bekannten Substanzen wirken Veratrin (Bezold und Hirt, Untersuchungen aus dem physiol. Laborat. zu Würzburg Bd. I 1867. Prevost, Gaz. med. de Paris 1867 Overend, dieses Archiv Bd. XXVI. S. 1. 1889) und Oxydicolchicin (Jacobj, dieses Archiv Bd. XXVII. S. 119. 1890) in einem fast gleichen Sinne. Ähnlich, aber etwas anders ist die Muskelwirkung der Purinbasen. Nach Buchheim und Eisenmenger (Eckardsche Beiträge zur Anat. und Physiol. Bd. V. S. 112. 1870) wird die Muskelzuckung durch Koffein derart verändert, daß das 2., namentlich 3. Stadium sehr verlängert werden. Aber beim Koffein zeigt sich ein großer Wirkungsunterschied zwischen den beiden Froscharten betreffs der Muskelstarre, wie Schmiedeberg (dieses Archiv Bd. II. S. 62. 1874) nachgewiesen hat. Eine derartige Verschiedenheit fand sich nun bei den Isoximen nicht. Dagegen erwiesen sich die zyklischen Oxime in dieser Beziehung äußerst ähnlich dem Koffein, nur daß diese nur Muskelstarre und keine Verzögerung der Erschlaffung des kontrahierten Muskels verursachen.

Die chemische Konstitution von Veratrin und Oxydicolchicin ist leider noch nicht bekannt. Es ist aber interessant, daß die Xanthinbasen, wie die Isoxime, eine =CO und =NH-Gruppe im Ring nebeneinander enthalten und beide an den quergestreiften Muskel eine so ähnliche Wirkung ausüben, woran doch die eigentümliche molekulare Konfiguration des Purinkerns wahrscheinlich schuldig ist, wie Schmiedeberg (Bericht d. deut. chem. Gesellsch. Bd. XXXIV. S. 2500. 1901) meint.

Die zwei von uns untersuchten zyklischen Oxime haben gemeinschaftlich eine eigentümliche Muskelwirkung an Temporarien. Ob diese Wirkung bei den sämtlichen zyklischen Oximen vorkommt, muß die weitere Untersuchung entscheiden.

An Ringketonen und zyklischen Iminen ist dieselbe nicht konstatiert.

XI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

6. Über die antipyretische Wirkung der Medullar-Krampfgifte mit besonderer Berücksichtigung der zyklischen Isoxime.

Von

Dr. **Hayashi.**

Bei der systematischen Untersuchung der zyklischen Isoxime, welche in der vorstehenden Arbeit veröffentlicht wurde, hatte sich ergeben, daß die Wirkung dieser Verbindungen durch eine eigenartige Erregung der Medullargebiete charakterisiert ist, welche zunächst das Atemzentrum, später ziemlich gleichzeitig das Krampf- und Gefäßnervenzentrum ergreift.

Wie Prof. Jacobj in seiner ersten Mitteilung [1]) bereits erwähnte, war mit Rücksicht auf das Zusammenfallen der letzteren beiden Wirkungen an eine etwaige praktische Verwendbarkeit der Isoxime als Kollapsmittel zunächst nicht wohl zu denken. Indessen hielt er es in Hinblick auf die Konstitution dieser Verbindungen nicht für ausgeschlossen, daß denselben eine das Wärmezentrum lähmende, antithermische Wirkung zukomme. Ein orientierender Versuch mit einem Gemisch von $\alpha + \beta$-Methylhexanonisoxim an einem Kaninchen, dessen Temperatur durch Wärmestich künstlich erhöht war, bestätigte die gehegte Vermutung und führte Jacobj zu der weiteren Annahme, daß auch den zur Gruppe des Kampfers und Pikrotoxins gehörigen Medullarkrampfgiften eine solche Wirkung zukommen könne, was, wie aus dem folgenden ersichtlich, ebenfalls zutrifft. Unter diesen Umständen erschien eine eingehende Untersuchung sämtlicher uns zur Verfügung stehenden, zu diesen Gruppen gehörenden Substanzen angezeigt und forderte mich Prof. Jacobj auf, dieselbe unter seiner Leitung zu übernehmen.

Die Ergebnisse unserer Versuche mitzuteilen, möge mir im folgenden gestattet sein.

Bevor ich jedoch an die Besprechung unserer Untersuchungen

1) Nachrichten d. Kgl. Ges. d. Wissensch. zu Göttingen. 1902. Heft 6.

herantrete, möchte ich die unseren Gegenstand berührende Literatur ganz kurz voranschicken.

Schon in früheren Zeiten ist von einigen Klinikern[1]) behauptet worden, daß dem Kampfer bei gewissen akuten Infektionskrankheiten eine antipyretische Wirkung zukomme.

Zuerst über diese Frage experimentell gearbeitet hat Hoffmann[2]) und zwar gelang es ihm, eine Erniedrigung der normalen Körpertemperatur bei Katzen und Hunden zu konstatieren, welche mit krampferregenden Dosen vom Kampfer vergiftet waren.

Baum[3]) hat sodann die temperaturerniedrigende Wirkung des Kampfers sowohl an gesunden Tieren (Kaninchen und Meerschweinchen) als auch an mit Jauche infizierten fiebernden Tieren (Hund und Kaninchen) beobachtet.

Nach Stockman[4]) ist die Temperaturwirkung des Kampfers, sowie die des Borneols an gesunden Tieren jedoch nicht konstant, und ebenso fand Wagner[5]) den Kampfer auf die normale Körpertemperatur ohne Wirkung, dagegen von Einfluß auf Jauchefieber, das sich durch denselben herabsetzen ließ.

Harnack endlich hat mit seinen Schülern Meyer[6]), Hochheim[7]), Zutz[8]), Schwegmann[9]), Damm[10]) und Starke[11]) die temperaturerniedrigende Wirkung der verschiedensten Krampfgifte an normalen Tieren untersucht und kalorimetrisch eine vermehrte Wärmeabgabe nachgewiesen, welche er als die Folge einer Hautgefäßdilatation infolge Erregung der Dilatatoren ansieht.

Versuche über die Wirkung medullärer Krampfgifte der Kampfer- und Pikrotoxingruppe auf die durch den Wärmestich gesteigerte Temperatur liegen, soweit ich aus der Literatur habe ersehen können, indessen überhaupt zurzeit noch nicht vor, vermutlich weil man von der Auffassung ausging, daß bei derartig typisch das Medullargebiet erregenden Substanzen eine gleichzeitige Lähmungswirkung auf das Wärmezentrum nicht wohl anzunehmen sei. Eine Annahme, die, wie die folgenden Versuche zeigen werden, indessen nicht zutreffen dürfte, sofern nämlich der Wärmestich überhaupt durch Reizung des Wärmezentrums die Temperatur erhöht.

Hinsichtlich der Konstitution, sowie der sonstigen Wirkungen

---

1) Vgl. Binz, dieses Archiv. Bd. V. 2) Dissert. Dorpat 1886.
3) Dissert. Bonn 1872; auch dieses Archiv. Bd. V. S. 109, mitgeteilt von Binz. 4) The journal of physiology. vol. IX. p. 65. 1888.
5) Dissert. Marburg 1889. 6) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIV.
7) Ebenda. Bd. XXV. 8) Dieses Archiv. Bd. XXXVIII.
9) Ebenda. Bd. XL. 10) Ebenda. Bd. XLV. 11) Ebenda. Bd. XLV.

der zu unseren Versuchen benutzten Isoxime sei auf die oben erwähnte ausführliche Arbeit über diese verwiesen.

1. Linksmenthonisoxim.

Beginnen wir unsere Betrachtung mit dem Linksmenthonisoxim, das sich bei der allgemeinen Untersuchung, hinsichtlich seiner Giftwirkung als die Mitte unter den Isoximen des 7. Ringes einnehmend erwiesen hatte, und mit welchem, da umfänglicheres Material vorhanden war, zahlreichere Versuche angestellt werden konnten, so sehen wir sogleich, daß bereits verhältnismäßig geringe Mengen dieser Substanz, wie 0,1—0,2 g pro Kilo, als freie Base per os gegeben, die durch den Wärmestich gesteigerte Temperatur am Kaninchen beeinflussen. Bei einer Gabe von 0,12 g pro Kilo äußerte sich in einem Versuche die Wirkung in einer Verhinderung des weiteren Anstieges für 2 Stunden, welcher sodann von 41,25° auf 42,1° noch in der 3. Stunde auftrat, ebenso setzten 0,15 g pro Kilo innerhalb einer 1/2 Stunde die Temperatur von 41,15° auf 40,8° herab und stieg dieselbe dann nach einer weiteren 1/2 Stunde wieder auf 41,1, nach 4 Stunden auf 41,45 an.

Wurde die Substanz aber mit etwas Essig- oder Salzsäure angesäuert in Lösung oder als salzsaures Salz direkt per os beigebracht, so trat die Wirkung entsprechend den günstigeren Resorptionsbedingungen noch weit stärker hervor.

Es setzten dann Gaben von 0,15 bis 0,25 g pro Kilo die Temperatur unter Abstieg und folgendem Anstieg, während 2 bis 3 Stunden je nach der Dose eventuell bis zur Norm herab, wie die folgenden beiden Protokolle zeigen.

Versuch 1. 18. November 1902.

Kaninchen, 2000 g.

11 h. 10 m. rektale Temperatur normal 39,75° C.
11 h. 43 m. Wärmestich an der linken Hemisphäre.
3 h. 20 m. rektale Temperatur 40,25° C.
4 h. 18 m. » » 40° C.
4 h. 37 m. 0,3 g = 0,15 g pro Kilo im warmen Wasser fein verteilt, mit Essigsäure angesäuert, per os.
4 h. 55 m. rektale Temperatur 38,90
5 h. 21 m. » » 38,60
5 h. 50 m. » » 38,50
6 h. 19 m. » » 38,50
6 h. 45 m. » » 38,40
7 h. 7 m. » » 38,35
10 h. 30 m. » » 39,10° C.



Das Tier ist in der ganzen Zeit sonst durchaus normal, keinerlei Krampfsymptome.

12 h. 40 m. am folgenden Morgen 39,20° C.

Versuch 2.

Kaninchen 2100 g.

Normale Temperatur 39,5° C.

1 h. 5 m. gestochen.

3 h. 17 m. normale Temperatur 40,90° C.

3 h. 45 m. erhält es 0,5 g Linksmenthonisoxim = 0,24 g pro Kilo mit etwas Salzsäure angesäuert in den Magen.

4 h. 8 m. normale Temperatur 39,75
4 h. 21 m. " " 39,25
4 h. 44 m. " " 39,35
5 h. 14 m. " " 39,65
6 h. 6 m. " " 40,00
6 h. 55 m. " " 40,20
am nächsten Morgen 40,20° C.

Das Tier ist dabei stets durchaus ruhig und erscheint völlig normal.

Ebenso setzte eine Gabe von 0,5 g des salzsauren Salzes entsprechend 0,21 g pro Kilo freier Base die Temperatur von 40,35 innerhalb 1 Stunde auf 39,25 herab, worauf dann in den nächsten 3 Stunden ein Anstieg auf 40,1 erfolgte. Dabei sah man bei solchen Gaben keinerlei Nebenerscheinungen. Eine Gabe von 0,48 g pro Kilo per os freilich rief heftige Krampfanfälle hervor und bedingte nach 2 Stunden den Tod. Hier fiel die Temperatur bereits in 1½ Stunden von 40,5° auf 37,5°. In Form des salzsauren Salzes kann, da dieses in Wasser löslicher ist, mit Linksmenthonisoxim die antipyretische Wirkung auch erzielt werden, wenn man dasselbe subkutan dem Tier einverleibt. Jedoch traten hier nach einer Gabe 0,115, berechnet auf freie Base pro Kilo und bei einer Menge der Lösung von 20 ccm, bereits Knirschen mit den Zähnen und Krampf auf; die Temperatur aber sank von 40,35° in 40 Minuten auf 39,45° stand nach den Krampfanfällen, 1 Stunde nach der Injektion, auf 38,6°, stieg dann aber wieder an und erreichte nach weiteren 4 Stunden 40,2°. Bei einer Gabe von 0,08 g pro Kilo freier Base als Salz fiel die Temperatur von 39,65° bei einem schlecht gelungenen Stich in 1 Stunde auf 39,0°, um nach einer weiteren Stunde wieder 39,75° zu erreichen.

Wie man sieht, kommt dem Linksmenthonisoxim somit eine ausgesprochene antithermische Wirkung zu, welche am Kaninchen, auch ohne daß sonstige Vergiftungserscheinungen auftraten, hervorgerufen werden kann. Für die Beurteilung einer eventuellen praktischen Verwendbarkeit der Substanz mußte es aber vor allem

von Interesse sein, auch zu ermitteln, wie sich bei solchen antithermisch wirkenden Gaben der Blutdruck und die Atmung verändern.

Ein diesbezüglich angestellter Versuch ergab, wie aus dem folgenden Protokoll ersichtlich, daß bei einer Gabe von 0,172 g pro Kilo eine nennenswerte Blutdrucksenkung nicht stattfindet, die Atmung aber offenbar neben einer Verlangsamung eine Vertiefung der Atemzüge erfährt, doch sind weitere Versuche hier noch erforderlich.

Versuch 3. 16. Januar 1903.

	Blutdruck	Atemzahl pro Minute	Ausschlag des
4 h. 49 m. normal	102—106	60	3,5 mm
4 h. 2 m. "	114—118	60	3,5 "

4 h. 12 m. Injektion per os mit Sonde von 0,25 g salzsauren Salzes = 0,086 g pro Kilo freie Base.

	Blutdruck	Atemzahl pro Minute	Ausschlag des
4 h. 21 m. "	104—108	50	5 mm
4 h. 27 m. "	106—109	47	5 "

4 h. 56 m. Injektion per os mit Sonde von 0,25 g Salz.

	Blutdruck	Atemzahl pro Minute	Ausschlag des
5 h. 16 m. "	96—98	45	6,3 mm

Der Versuch wurde abgebrochen.

Da nach den bisher gewonnenen Ergebnissen das Linkmenthonisoxim eventuell für eine praktische Verwendung in Frage kommen könnte, wurden noch einige Versuche an Fleischfressern, Hunden und Katzen angestellt, um zu sehen, wie dieselben sich der Substanz gegenüber verhalten.

Bei Hunden machte der Umstand einige Schwierigkeit, daß diese Tiere sehr leicht erbrechen, indessen gelang es doch, ein Bild von der Wirkungstärke des Linkmenthonisoxims zu gewinnen.

Nach einer Gabe von 1,2 g = 0,16 g pro Kilo, welche einer 7,5 kg schweren Hündin in Gummiemulsion per os beigebracht wurden, trat zunächst eine sehr erhebliche Steigerung der Atemfrequenz von 24 normal pro Minute auf 180 pro Minute, sowie Speichelfluß auf, dann stellte sich das für die Kampferwirkung am Hunde so charakteristische Gespenstersehen, sowie periodisch auftretende Zwangsbewegungen ein, mit Zittern und Zurückscheuen. Nach 1 Stunde wurde das Tier ruhiger und die Erscheinungen verschwanden. Am nächsten Tage war der Hund völlig normal.

Bei einem andern Hunde riefen freilich 0,6 = 0,1 g pro Kilo per os nach 8 Minuten einen Krampfanfall hervor mit folgendem Gespenstersehen. Dann trat wiederholtes Erbrechen ein, worauf das Tier ruhig wurde und einschlief.

Als bei einem weiteren Versuche die Temperatur gleichzeitg

gemessen wurde, ergab sich ein Absinken derselben. Das Tier, eine Hündin von 6 Kilo, hatte per os 0,5 g = 0,083 g pro Kilo mit 8 ccm Alkohol gelöst erhalten, sofort entleerte sie den Magen durch Erbrechen, fraß aber das Erbrochene sofort wieder bis auf etwas Schleim. Es traten keinerlei Krampf- oder Erregungserscheinungen auf, aber nach 1 Stunde zeigte die Temperatur, die normal 38,6° betragen hatte, nur noch 38,3 und nach 2¼ Stunde nur 38,0°. Ebenso sank die Temperatur bei einem Versuch in 1½ Stunden von 38,5 auf 38,3, bei welchem 0,066 g pro Kilo in Wasser suspendiert subkutan verabfolgt waren.

Von besonderem Interesse war ein Versuch an einem Kater, welcher eine normale Temperatur von 39,5—39,2° zeigte, nachdem ihm sodann 0,074 g pro Kilo warm in Emulsion per os beigebracht waren, wurde er etwas unruhig und scheu, miaute und fraß nicht, nach 1 Stunde war er indessen schon wieder ganz ruhig und normal, die Temperatur aber war auf 37,65° gefallen, nach einer weiteren Stunde stieg sie auf 38,4° wieder an. Das Tier fraß vorgeworfenes Fleisch und war ganz munter. Am nächsten Tage zeigte das Tier 39,55°.

Ohne wesentliche Benachteiligung war somit hier eine recht erhebliche Depression selbst der normalen Temperatur durch das Linksmenthonisoxim bewirkt worden.

Auf Grund aller dieser Resultate würden demnach Versuche am Menschen wohl ohne Bedenken mit 1—2 g angestellt werden können, um zu sehen, ob die Substanz als Antithermikum brauchbar ist und durch seine kampferartige Nebenwirkung etwa unter besonderen Bedingungen, z. B. bei Kollapszuständen in fieberhaften Krankheiten, Vorteile vor den bisher verwendeten Fiebermitteln der Antipyringruppe besitzt, was nicht ausgeschlossen erscheint.

2. Bihydrolinksmenthonisoxim.

Wie aus der oben angeführten Arbeit über die Isoxime zu ersehen, ist das sogenannte Bihydrolinksmenthonisoxim, das durch Reduktion aus dem Linksmenthonisoxim gewonnen wurde, nach der derzeitigen Auffassung Geheimrat Wallachs nicht als eine zyklische, sondern als eine aliphatische Verbindung aufzufassen. Es wurde uns dies erst bekannt, als der folgende Versuch bereits angestellt war. Es ist nicht ungünstig, daß so die Verbindung doch auch zur Prüfung auf ihre antithermische Wirkung gelangte, was, wenn uns die Annahme einer möglicherweise aliphatischen Struktur früher bekannt geworden wäre, wohl nicht der Fall gewesen sein würde.

Die Mengen, welche zur Verfügung standen, waren allerdings sehr geringe, so daß sie nur zu einem Versuche ausreichte, der im folgenden wiedergegeben sein möge.

Versuch 4. 17. November 1902.

Kaninchen 2000 g.
11 h. 17 m. rektale Temperatur 39,8° C.
12 h. Wärmestich an der rechten Hemisphäre.
2 h. 57 m. rektale Temperatur 40,7° C.
3 h. 50 m. " " **40,3**° C.
3 h. 57 m. 0,37 g im warmen Wasser gelöst und in den Magen eingespritzt.

4 h. 14 m.	rektale Temperatur	40
4 h. 32 m.	" "	39,95
4 h. 53 m.	" "	39,70
5 h. 16 m.	" "	**39,60**
5 h. 34 m.	" "	**39,60**
6 h.	" "	39,75
6 h. 16 m.	" "	**39,6**
7 h. 12 m.	" "	40,15° C.

11 h. 10 m. am nächsten Morgen, 18. November 1902, 39,75° C.

Wie man sieht, geht nach dieser Gabe von 0,185 g pro Kilo per os die Körpertemperatur innerhalb 2½ Stunde zur Norm, vielleicht sogar etwas unter dieselbe herunter, da das Tier normal 39,8° hatte, und steigt erst nach weiteren 2 Stunden wieder zur Fieberhöhe an. Dabei sah man keinerlei Nebenerscheinungen auftreten.

Die antithermische Wirkung scheint somit, soweit sich dies nach diesem einen Versuch beurteilen läßt, eine dem Linksmenthonisoxim nahestehende zu sein, und die Hydroverbindung bietet vielleicht sogar noch etwas günstigere Bedingung für eine praktische Verwendung, als die Muttersubstanz, da, wie die allgemeine Untersuchung lehrte, die Giftwirkung bei derselben eine geringere ist. Daß nun freilich einem aliphatischen Alkohol eine so typische antithermische Wirkung zukommen soll, hat etwas Überraschendes. Diese Wirkung spricht, ebenso wie die ausgesprochene Kampferwirkung an der Maus, an sich nicht für die azyklische Natur des Bihydrolinksmenthonisoxims und viel eher für eine Ringstruktur. Es wäre ja freilich auch möglich, daß im Körper des Warmblüters sich die Ringstruktur wieder herstellte, worauf bereits in der oben zitierten Arbeit hingewiesen ist.

3. Tetrahydrocarvonisoxim.

Die allgemeine Untersuchung hatte ergeben, daß bei dem Tetrahydrocarvonisoxim die Krampfwirkung des Linkmenthonosioxims in-

folge der geänderten Stellung der Seitenketten deutlich abgemildert ist und eine narkotische Wirkung mehr hervortritt, daneben aber doch die Atmung bei gleichzeitiger Verlangsamung vertieft und der Blutdruck etwas erhöht wird. Es sind dieses alles Bedingungen, welche eine antithermisch wirkende Verbindung für eine praktische Verwendung, wie wir soeben sahen, wertvoll erscheinen lassen könnten. So mußte es von Interesse sein, auch bei dem Tetrahydrocaroonisoxim den antithermischen Effekt kennen zu lernen. In der Tat ergab nun, wie das folgende Protokoll zeigt, eine Gabe von 0,16 g per Kilo, bei welcher weder eine narkotische, geschweige denn eine krampfartige Wirkung sich bemerkbar machte, eine sehr günstige antithermische Wirkung.

Versuch 5. 18. November 1902.

Kaninchen 2200 g.

11 h. 16 h. rektale Temperatur 39,8° C.
12 h. 8 m. Wärmestich an der linken Hemisphäre.
3 h. 27 m. rektale Temperatur 40,7
4 h. 27 m. " " 40,7° C.
4 h. 34 m. 0,35 g warm gelöst in Wasser und in den Magen eingespritzt.
4 h. 52 m. rektale Temperatur 40,0
5 h. 18 m. " " 39,8
5 h. 45 m. " " 39,7
6 h. 15 m. " " 39,9
6 h. 40 m. " " 40,0
7 h. 5 m. " " 40,05
10 h. 30 m. " " 40,6
19. November 12 h. rektale Temperatur 39,6° C.

Wurde allerdings die Gabe auf 0,256 g pro Kilo gesteigert, so trat mit dem Temperaturabfall von 41,25° auf 39,7° innerhalb 5/4 Stunden Narkose mit Seitenlage ein, nach einer weiteren halben Stunde konnte bei 39,8° das Tier aber schon wieder, wenn auch taumelnd, sitzen und nach einer weiteren Stunde war es, abgesehen von der Temperatur von 40,15°, normal.

Krampfhafte Symptome waren aber auch bei dieser Gabe durchaus nicht zu bemerken. Die verstärkte narkotische Wirkung würde aber alleine als eine unvorteilhafte Beigabe um so weniger zu betrachten sein, da Atmung und Blutdruck nicht durch dieselbe nachteilig beeinflußt werden.

Wie der folgende Blutdruckversuch zeigt, tritt nach einer Gabe von 0,125 g pro Kilo ein Herabsinken des Blutdrucks keineswegs auf, vielmehr zeigt derselbe periodische Steigerungen, wie es beim

Kampfer der Fall ist und zwar bei ziemlich gleichmäßiger Pulszahl. Die Atmung wird verlangsamt, aber dafür gleichzeitig vertieft.

Versuch 6.

Kaninchen, 1600 g. Tracheotomie. Rechte Karotis am Manometer. Ösophagussonde. Atmungstambour.

	Blutdruck	Puls	Atemzahl	Ausschlag d. Tambour
3 h. 43 m. normal	104—108	252	64	2 mm
5 h. 50 m. Injektion in den Magen. 0,2 g = 0,125 g pro Kilo.				
4 h. 06 m.	100—106 periodisch bis 120	—	40	4,5 mm
4 h. 11 m.	100—108 periodisch bis 118	258	55	5,6 mm
4 h. 15 m.	106—112 periodisch bis 130.	252	50	6 mm

Auch mit dem Tetrahydrocaroon konnten zwei Versuche an Katzen angestellt werden.

Ein Kater erhielt 0,099 g pro Kilo, warm gelöst, per os. Außer einer Beschleunigung der Atmung in der ersten halben Stunde von normal 22—23 pro Minute auf 34 Atemzüge pro Minute, war an dem Tier nichts zu bemerken, weder Aufregung noch Narkose trat auf, aber die Temperatur, welche normal 39,55° betragen hatte, sank nach einer halben Stunde auf 39,1°, nach einer weiteren Stunde auf 39,0° und stieg dann innerhalb einer Stunde wieder auf 39,5°.

Nach einer Gabe 0,125 g pro Kilo warm gelöst, per os verabfolgt, zeigte ein anderer Kater allerdings eine geringe Unruhe und etwas taumelnden Gang, bei ihm war die normal 38,05° zeigende Temperatur nach einer halben Stunde auf 37,95° und nach einer Stunde auf 37,7° gesunken, um dann nach 4 Stunden sich wieder auf 37,9° zu erheben und 5½ Stunde nach der Injektion 38,1, d. h. die Norm, zu erreichen.

Am nächsten Tage erhielt dasselbe Tier, bei 38,0° normaler Temperatur, abermals 0,094 g pro Kilo per os; nach einer Stunde die Temperatur 37,9°, nach 4 Stunden 38,35° ohne sonstige Nebenerscheinungen. Am folgenden Tage zeigte die Normaltemperatur 38,45 und sank auf die Gabe von wiederum 0,094 g pro Kilo nach ½ Stunde auf 38,05, nach 5 Stunden war sie 38,4. Auch diesmal war an dem Tier nichts Auffallendes sonst zu beobachten und der in diesen Tagen gelassene Harn erwies sich als durchaus normal, ohne Eiweiß oder Zucker.

Also auch am normalen Tiere und zwar auch am Fleischfresser ist die antithermische Wirkung, wenn auch entsprechend der geringeren Beeinflußbarkeit der normalen Temperatur, in weniger präg-

nanter Weise als am Kaninchen mit Wärmestichfieber nachzuweisen, und es erwiesen sich die wirksamen Dosen als ohne jeden nachteiligen Nebeneinfluß auf die Tiere, sofern die Gaben sich nur unter 0,1 pro Kilo hielten.

Soweit diese wenigen Versuche einen Schluß erlauben, würde man demnach in den Tetrahydrocarroonisoxim ebenfalls eine Substanz haben, welche mit einer antithermischen Wirkung, wie sie den künstlichen Antithermicis der Antipyringruppe eigen ist, die bei einer Reihe derselben so geschätzte narkotische Wirkung vereinigte, daneben aber noch im Sinne der analeptischen Wirkung des Kampfers die Atmung und Blutdruck zu heben geeignet wäre. Eine Kombination der Wirkungen, die wohl Beachtung für die weitere Prüfung auf eine etwaige Verwendung am Menschen verdient.

Fenchonisoxim.

Weniger vorteilhaft schienen von vorneherein die Verhältnisse beim Fenchonisoxim zu liegen, hatte es sich doch bei den Versuchen an der Maus als das, durch seine kräftig hervortretende Krampfwirkung giftigste aller untersuchten Isoxime erwiesen. Immerhin mußte die Prüfung seiner antithermischen Wirkung von Interesse sein, schon in Hinblick auf eine etwaige Beziehung der Krampfwirkung der Isoxime zu der antithermischen Wirkung derselben, die, falls sie beide sich hinreichend voneinander getrennt erzielen ließen, eine praktische Verwertung der letzteren nicht ausgeschlossen erscheinen ließ, zumal die bereits vorliegenden Versuche auch hier eine günstige Beeinflussung der Atmung und des Blutdruckes im Sinne der Kampferwirkung ergeben hatten.

Es zeigte sich nun freilich zunächst, daß bei einer kleinen Gabe wie 0,045 g per os, bei welcher krankhafte Symptome sicher ausgeschlossen waren, der antithermische Effekt ein sehr unbedeutender ist, wie dies das folgende Protokoll veranschaulicht.

Versuch 7. 6. November 1902.

Kaninchen 2250 g.

11 h. 25 m. rektale Temperatur 39° C.
12 h. 20 m. Wärmestich an der rechten Seite.
3 h. 4 m. rektale Temperatur 41,15° C.
4 h. 1 m. " " 41,15° C.
4 h. 18 m. 0,123 g salzsaures Salz warm gelöst in dem Magen eingespritzt, entsprechend freier Base 0,102 g oder 0,045 pro Kilo.

4 h. 30 m. rektale Temperatur 40,45
4 h. 44 m. „ „ 40,45
4 h. 58 m. „ „ 40,25
5 h. 15 m. „ „ 40,55
5 h. 34 m. „ „ 40,40
6 h. 17 m. „ „ 40,60
6 h. 52 m. „ „ 40,65
8 h. 50 m. „ „ 40,85° C.

Es bedingt hier somit die Gabe von 0,045 g pro Kilo per os (freie Base) zweifellos eine antipyretische Wirkung, aber die Temperatur, welche um 0,9° sinkt, kommt nicht bis zur Norm. Nebenwirkungen wurde freilich auch nicht beobachtet. Die antipyretische Wirkung verstärkte sich zunächst auch nicht, als eine größere Gabe von 0,124 g pro Kilo freier Base als Salz einem anderen Tiere gereicht wurden, das eine Temperatur von 40,5° nach dem Stich zeigte. Hier sank die Temperatur innerhalb 1 Stunde sogar nur um 0,5°, um dann im Verlauf der nächsten 3 Stunden wieder auf 40,35° und am nächsten Tage auf 40,4° zu steigen. Auch hier fehlten indessen alle Nebenerscheinungen.

Es wurde deshalb noch ein Versuch mit 0,20 g salzsaures Salz pro Kilo entsprechend 0,166 g pro Kilo freier Base per os angestellt und in diesem trat die antithermische Wirkung und zwar gleichfalls noch ohne jede nachteilige Nebenwirkung sehr klar und energisch hervor, wie das folgende Protokoll zeigt.

Versuch 8. 28. Juli 1903.

Kaninchen 1850 g.
12 h. normale Temperatur 39.
1 h. 30 m. Stich.
4 h. Temperatur 41,7°
4 h. 2 m. Injektion von 0,2 g HCl-Base per os.
4 h. 30 m. Temperatur 39,85
5 h. 15 m. „ 39,85
5 h. 30 m. „ 39,7
6 h. „ 40,1
6 h. 30 m. „ 40,4
7 h. 30 m. „ 40,95
9 h. „ 41,5
10 h. „ 41,4
am 29. August 7 h. morgens Temperatur 40,8
am 29. August 10 h. „ „ 40,4° C.

Die Temperaturerniedrigung um 2° ist hier schon nach einer ½ Stunde fast erreicht und hält über 1 Stunde an, worauf dann die Temperatur allmählich in 4 Stunden, nahezu zur ursprünglichen Fieberhöhe zurückkehrt.

Es wurde in einem weiteren Versuch am Kymographion, unter gleichzeitiger Messung der Atmung, der Blutdruck bei der gleichen Gabe von 0,2 g pro Kilo per os bestimmt.

Es zeigte sich dabei aber, daß hier diese Gabe doch schon die ersten Zeichen der Krampfwirkung hervorrief, in dem nach einer $^1/_4$ Stunde einige Krampfzuckungen auftraten. Der Blutdruck, der im Mittel normal 112 mm betragen hatte, stieg in dieser Zeit bis 160, hielt sich aber sonst in der folgenden Stunde auf der Norm. Das Atemvolumen, von normal 13,4 ccm pro Atemzug, dagegen stieg auf 20 ccm und sank nach 1 Stunde allmählich auf 13,7 bei gleichzeitiger Verminderung der Atemzahl.

Leider war es nicht möglich, sogleich noch weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen, sodaß ein klares Urteil über die Wirkung nicht krampfhafter Dosen bei Applikation per os auf Blutdruck und Atemzug nicht zu gewinnen ist.

α und β Methylhexanonisoxim.

Bei den bisher besprochenen Verbindungen des 7. Ringes hatte es sich um solche gehandelt, welche neben einer Methylgruppe am Ring eine Propylgruppe, sei es am Ring, oder wie es bei dem Fenchonisoxim der Fall ist, in denselben eingefügt enthalten.

Wie wir soeben sahen, erwies sich diese letzte, die Krampfwirkung so besonders stark hervortreten lassende Verbindung in ihrem antithermischen Effekt trotz dessen nicht so ungünstig, wie man hätte erwarten sollen, gegenüber den übrigen drei, bei welchen die narkotische Wirkung sich mehr geltend macht und die Krampfwirkung des Ringes abmildert.

In dem α und β Methylhexanonoxim sehen wir nun, bei Gleichheit der die Verbindung bildenden Glieder, ebenfalls eine große Verschiedenheit in dem Hervortreten der Krampfwirkung und damit der Giftigkeit, welche aber hier nur durch die verschiedene Stellung der Methylgruppe am Ringe bedingt ist. So beschränkt das zur Verfügung stehende Material auch war, so mußte es doch hier von besonderem Interesse sein, einen eventuellen Unterschied auch in der antithermischen Wirkung beider Substanzen nachzuweisen.

α. Methylhexanonisoxim. Schmp. 104—105°.

Leider reichte die vorhandene Menge nur zu einem Versuch, der aber genügte, einen Einblick zu gewinnen, wie das folgende Protokoll zeigt.

Versuch 9. 11. November 1902.

Kaninchen 2100 g.
11 h. 43 m. rektale Temperatur 39,6° C.
12 h. 35 m. Wärmestich an der rechten Seite.
5 h. 4 m. abends 41° C.
10 h. 50 m. am Morgen des 12 November 1902 40,55° C.
12 h. 19 m. rektale Temperatur 40,7
2 h. 6 m. „ „ 40,65
3 h. 14 m. „ „ 40,6° C.
3 h. 45 m. 0,48 g Substanz entsprechend 0,23 g pro Kilo. Die warme Lösung in den Magen eingespritzt.
4 h. rektale Temperatur 40,3
4 h. 17 m. „ „ 40,2
4 h. 42 m. „ „ 40,25
5 h. 14 m. „ „ 40,25
5 h. 44 m. „ „ 40,40
6 h. 27 m. „ „ 40,50° C.

Wie man sieht, ist hier trotz der relativ großen Gabe von 0,23 g pro Kilo die Temperaturerniedrigung eine recht geringe, da sie nur 0,4° beträgt, immerhin ist dieselbe wieder unverkennbar vorhanden und Nebenerscheinungen kamen, wie bei der geringeren Giftigkeit der Substanz nicht anders zu erwarten, nicht zur Beobachtung, jedoch scheint es fast, als ob die Substanz, nach der im absteigenden Ast der Kurve bewirkten Depression, den normalen Abfall der Temperatur verzögert habe.

6. β-Methylhexanonisoxim. Schmp. 60—65°.

Bei dem β-Methylhexanonisoxim, das, wie erwähnt, isomer mit α-Methylhexanonisoxim ist, aber an der Maus um das fünffache giftiger als letztere sich erwiesen hatte, tritt die antipyretische Wirkung nun wieder bei kleinen Dosen prompt hervor, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch 10. 11. November 1902.

Kaninchen 2050 g.
11 h. 45 m. rektale Temperatur 39,45° C.
12 h. 17 m. Wärmestich an der rechten Seite.
2 h. 44 m. rektale Temperatur 40,65
4 h. 12 m. „ „ 40,6° C.
4 h. 46 m. 0,1 g Substanz = 0,049 g pro Kilo als warme Lösung in den Magen eingespritzt.
5 h. 7 m. rektale Temperatur 39,55
5 h. 31 m. „ „ 39,50
6 h. 17 m. „ „ 39,95
6 h. 57 m. „ „ 40,10
11 h. 45 m. „ „ 40,10
10 h. 46 m. am nächsten Morgen 40,4° C.

Eine Temperaturerniedrigung von 1,1° tritt also hier ohne eine Nebenerscheinung auf. Bei einem 2. Versuch, bei welchem das normale Tier 38,4°, nach dem nicht gut gelungenen Stich 39,3° nach 4 Stunden zeigte, wurden sogar nur 0,08 g warm gelöst, per os gegeben, entsprechend 0,025 g pro Kilo; nach 1/4 Stunde sank die Temperatur auf 39°, stieg dann im Laufe der nächsten Stunde auf 39,55° und war am anderen Morgen sogar 40,2°.

Man kann somit annehmen, daß hier die Substanz im aufsteigenden Ast der Fieberkurve durch ihre Wirkung den Anstieg vornehmlich zurückhielt und deshalb nur so eine geringe Depression sichtbar wurde, die im anderen Falle trotz der kleinen Gabe vermutlich noch deutlicher hervorgetreten sein würde.

Am Hunde freilich erwies sich eine Gabe von 0,027 g pro Kilo subkutan ohne jede allgemeine, aber auch ohne Wirkung auf die Temperatur.

Obgleich von dem Gemisch der α- und β-Base hinreichende Mengen in Form eines Rohproduktes vorhanden waren, wurde von umfänglicheren Versuchen mit diesem Abstand genommen, da es sich in seiner Wirkung zu schwankend erwies, entsprechend der Ungleichheit des Gemisches und der ihm anhaftenden wirksamen Verunreinigungen.

Da die Reindarstellung der α- sowie der β-Base aber eine schwierige und kostspielige ist, wird schon aus diesem Grunde an eine praktische Verwendung derselben nicht wohl zu denken sein. Die Substanzen dürften aber auch vor den Linksmenthonisoxim, zumal vor dem Tettrahydrocarvon keinen Vorteil bieten, da die lähmende narkotische Wirkung weniger ausgebildet ist. Theoretisch aber sind die Ergebnisse doch insofern von Interesse, als sie zeigen, daß tatsächlich der giftigeren, mit starker Krampfwirkung ausgestatteten β-Base auch die stärkere antithermische Wirkung zukommt.

7. Thujamenthonisoxim.

Von 6 Ringisoximen stand uns nur von dem Thujamenthonisoxim eine Menge zur Verfügung, welche für einen Versuch am Kaninchen hinreichte, dessen Ergebnis hier im Protokoll folgen möge.

Versuch 11. 12. November 1902.

Kaninchen 2050 g (dasselbe Tier wie Versuch VII.)

10 h. 46 m.	rektale	Temperatur	40,4
12 h. 17 m.	=	=	40,55
2 h. 3 m.	=	=	40,75
3 h. 11 m.	=	=	40,75° C.

3 h. 43 m. 0,275 g salzsaures Thujamenthonisoxim waren gelöst in den Magen eingespritzt = freie Base 0,225 g = 0,11 g pro Kilo.

3 h. 57 m.	rektale Temperatur	40,25
4 h. 14 m.	= =	**40,00**
4 h. 39 m.	= =	40,20
5 h. 13 m.	= =	40,55
5 h. 42 m.	= =	40,70
6 h. 25 m.	= =	40,55° C.

Dieser Versuch zeigt, daß das Thujamenthonisoxim in dieser Gabe nur eine sehr mäßige antipyretische Wirkung besitzt, die indessen gleichfalls sich ohne Nebenerscheinung konstatieren läßt. Es scheint hier mit dem Herabgehen der erregenden Wirkung und dem stärkeren Hervortreten der Lähmungswirkung der Alkylseitenketten auch die antithermische Wirkung zurückzugehen. Ob bei größeren Gaben diese sich besser entwickelt, ist auf Grund dieses einen Versuches natürlich nicht zu eruieren. Sollte das der Fall aber sein, wie anzunehmen ist, und gleichzeitig die Narkose mehr hervortreten, ohne daß die Krampfwirkung hinzukommt, so würde man bei entsprechend größeren Gaben ähnliche Verhältnisse wie beim Tetrahydrocarvonisoxim haben, doch müßte zunächst auch die Atmung und der Blutdruck unter dem Einfluß des Thujamenthonisoxims noch geprüft werden, was bisher aus Mangel an Material nicht möglich war.

Werfen wir nun zunächst noch einmal einen Blick auf das Ergebnis der bisher untersuchten Substanzen hinsichtlich ihrer antithermischen Wirkung, so ergibt sich, daß in der Tat allen diesen zyklischen Isoximen eine die Temperatursteigerung nach Wärmestich herabsetzende Wirkung zukommt, so daß sie auf Grund dieser Eigenschaft als zur Gruppe des Antipyrins gehörig aufgefaßt werden können. Bei dem Linksmenthonisoxim, Bihydrolinksmenthonisoxim, Tetrahydrocarvonisoxim und vermutlich auch bei dem Thujamenthonisoxim finden wir entsprechend den Phenitididen und Anisididen der Antipyringruppe gleichzeitig einen im Sinne einer Beruhigung wirkenden, narkotischen Effekt. Aber es kommt als neues Moment hinzu, infolge des erregenden Einflusses der zyklischen Isoxime auf die Medullarzentren, eine mehr oder weniger ausgesprochene Steigerung der Atmung und andeutungsweise auch des Blutdruckes, welch letztere, wenn schon bei kleinen Gaben nicht besonders hervorstechend, doch gegenüber der bei der Antipyringruppe sonst bestehenden Neigung zu Kollapserscheinungen, zumal bei größeren Dosen, einen Unterschied von gewisser Bedeutung darstellen dürfte, da bei den zyklischen Isoximen bei einer Ver-

größerung der Gabe Kollaps sicher nicht, eher eine weitere Erregung des Gefäß- und Atemzentrums, die sich dann freilich mit Krampferscheinungen verbindet, zu erwarten ist. Erst auf diese Erregung folgt auch hier die Lähmung. Durch diese der Lähmung vorgeschobene Erregungswirkung auf das Medullargebiet dürften die zyklischen Isoxime in ihrer Wirkung als eine Kombination der Antipyringruppe mit der Kampfergruppe erscheinen, die für die ärztliche Praxis, zumal bei fieberhaften, zu Kollaps neigenden Krankheitszuständen, wie bereits erwähnt, vielleicht mit Nutzen zu verwenden wären. Außerdem scheint den zyklischen Isoximen aber auch die Gefahr der Methämoglobinbildung zu fehlen. Wenigstens konnte eine solche bei entsprechenden Versuchen mit Linksmenthonisoxim nicht nachgewiesen werden, weder im Reagensglasversuch, noch am Tiere.

Die Tatsache, daß die ihrer erregenden Wirkung auf das Krampfzentrum und die Medullargebiete, zur Gruppe des Kampfers und Pikrotoxins gehörenden zyklischen Isoxime sich im Sinne der Antipyringruppe gleichzeitig als das Wärmezentrum lähmende Antithermica erwiesen hatten, drängte zu der weiteren Frage, ob nicht auch den übrigen bekannten Medullarkrampfgiften der Kampfer- und Pikrotoxingruppe eine solche Wirkung zukomme. Es wurden deshalb die Versuche nun auch auf diese ausgedehnt und es entsprachen die im folgenden wiedergegebenen Versuche durchaus der gehegten Erwartung.

8. Kampfer.

Bei zwei mit Kampfer angestellten Versuchen wurde dieser in Gummiemulsion mit der Schlundsonde per os appliziert. Wenn schon die Dosierungs- und Resorptionsverhältnisse auf diese Weise unsichere sind, so trat doch die Wirkung deutlich hervor, die bei den gewählten Dosen keine sehr energische, aber dafür eine ziemlich anhaltende war, wie das Protokoll zeigt.

Versuch 12. 5. August 1902.

Kaninchen 1980 g.
1 h. rektale Temperatur 39,60° C.
1 h. 15 m. Wärmestich an der rechten Seite.
3 h. 28 m. rektale Temperatur 41° C.
4 h. 19 m. rektale Temperatur **41,10°** C.
4 h. 55 m. 0,5 g emulgiert in Gummilösung und warm in den Magen eingespritzt.
5 h. 18 m. rektale Temperatur **40,10**
5 h. 40 m. = = 40,30

6 h. 10 m. rektale Temperatur 40,40
8 h. 15 m. = = 41,40
11 h. 15 m. am nächsten Morgen 6. August 40,55° C.

Eine Gabe von 0,25 g pro Kilo Kampfer setzte somit hier die Fiebertemperatur ohne Nebenerscheinungen innerhalb einer 1/2 Stunde um 1° herab und steigt die Temperatur dann erst innerhalb 3 Stunden zur Fieberhöhe wieder an, welche dann einen um 0,3° höheren Stand als vor der Injektion erreicht. Ebenso wurde in einem 2. Versuch durch eine Gabe von 1 g Kampfer per os in Emulsion, entsprechend 0,5 g pro Kilo, die Temperatur von 41,85° innerhalb 2 Stunden auf 40,60°, also um 1,25° herabgesetzt, um dann in den folgenden 3 Stunden wieder auf 41,05 zu steigen und zwar traten Krampfsymptome auch bei dieser größeren Gabe nicht auf.

9. Kampfersäure.

Im Anschluß an den Kampfer veranlaßte mich Prof. Jacobj, auch die Kampfersäure zu untersuchen, und allerdings ergab diese ein verhältnismäßig recht günstiges Resultat. Freilich muß hier bei den erforderlichen großen Dosen auf den sauren Charakter der Verbindung, zumal beim Kaninchenversuch Rücksicht, genommen werden, und es empfiehlt sich deshalb im Interesse der Klarheit des Versuchsergebnisses, die Säure neutralisiert mit kohlensaurem Natron zu geben.

Versuch 13. 7. November 1902.

Kaninchen 2750 g.
11 h. 53 m. rektale Temperatur 38,80° C.
12 h. 43 m- Wärmestich an der rechten Seite.
2 h. 53 m. rektale Temperatur 39,95
3 h. 54 m. = = 40,20
4 h. 36 m. = = **40,20**
4 h. 46 m. Kampfersäure 4 g entsprechend 1,45 g pro Kilo mit Natron neutralisiert und dann warm in den Magen injiziert.
5 h. 4 m. rektale Temperatur 39,60
5 h. 25 m. = = 39,50
5 h. 46 m. = = **39,35**
6 h. 14 m. = = 39,60
6 h. 40 m. = = 39,70
7 h. 15 m. = = 39,80
9 h. 47 m. = = 39,95° C.
10 h. 52 m. am Morgen, 8. November 1902 39,70° C.

Wie der Versuch lehrt, setzen 1,45 g pro Kilo Kampfersäure in neutralisierter Lösung die Fiebertemperatur ohne irgendeine andere Nebenwirkung auf die Norm herab. Denn die Normaltemperatur

des Kaninchens darf wohl als etwa zwischen 38,5°—39,7° liegend angesehen werden. Ein analoges Resultat ergab ein weiterer Versuch, bei welchem 3 g Kampfersäure mit Natron neutralisiert, entsprechend 1,3 g pro Kilo, die im Anstiege befindliche Temperatur von 39,95° in einer 1/2 Stunde auf 39,45° herabsetzten, worauf dieselbe dann nach 1 Stunde im langsamem Anstieg auf 39,8° und nach einer weiteren Stunde auf 40,1° sich erhob. Die antipyretische Wirkung der Kampfersäure war sogar bei einer noch kleineren Dose von 0,7 g pro Kilo, welche unneutralisiert gegeben wurde, zu konstatieren. Hier bewirkte sie ebenfalls einen Abfall von 39,65° in einer 1/2 Stunde auf 38,9°. Diese Temperatur hielt sich abermals 1/2 Stunde und es folgte dann wieder der Anstieg, der nach weiteren 2 Stunden zu einer Temperatur von 39,75° führte.

Gibt man freilich die freie Säure ohne zu neutralisieren in größeren Mengen, so bewirkt sie beim Kaninchen infolge der Säurewirkung in entsprechenden Gaben den Tod. In diesem Falle tritt vorher eine sehr starke Temperaturdepression ein, wie die folgenden Zahlen zeigen, die dann aber mit auf die Säurewirkung zu beziehen sein dürfte.

Die Gabe von 2,56 g pro Kilo Kampfersäure wird einem Tiere per os gegeben, das nach dem Stich eine Temperatur von 41,4° zeigt. Nach 1/4 Stunde ist die Temperatur auf 39,4°, nach einer weiteren Stunde auf 38,6°, nach weiteren 2 Stunden auf 37,6° und 6 Stunden nach der Injektion sogar auf 35,8° gesunken. In der Nacht stirbt das Tier, ohne vorher besondere Erscheinungen gezeigt zu haben, wie dies ja auch nach dem Verlauf der einfachen Säurevergiftung durch Neutralisation des Blutes nicht anders zu erwarten ist. Um eine solche handelt es sich hier aber offenbar.

10. Kampferoxim.

Auch das Kampferoxim, als eine der zu den Derivaten des Kampfers und der Kampfergruppe gehörige Substanz, wurde untersucht. Wie zunächst das folgende Protokoll zeigt, bewirkt auch diese Verbindung und zwar schon in sehr kleiner Gabe eine Temperaturdepression.

Versuch 14. 15. November 1902.

Kaninchen 3200 g.

11 h. 35 m. rektale Temperatur 38,40° C.
12 h. 25 m. Wärmestich an der linken Seite (schlecht gelungen).
2 h. 3 m. rektale Temperatur 39,80° C.



2 h. 26 m. Kampferoxim 0,07 g fein pulverisiert, in der Gummilösung fein emulsiert und warm in den Magen eingespritzt. 0,022 g pro Kilo.

2 h. 42 m.	rektale Temperatur	39,55
3 h. 6 m.	= =	39,35
3 h. 37 m.	= =	39,70
4 h. 17 m.	= =	39,95
5 h. 10 m.	= =	39,90

Die temperaturerniedrigende Wirkung bei dieser Dose des Kampferoxims ist nicht verkennbar, aber keine erhebliche. Indessen zeigt das Tier dabei auch keine krampfhafte Erscheinung. Steigert man aber die Dosis, so treten sogleich auch die Krampferscheinungen auf. So sah ich nach der Gabe von 0,16 g, entsprechend 0,08 g pro Kilo schon nach 10 Minuten Krämpfe auftreten, denen das Tier nach 1 Stunde 15 Minuten erlag. Ein anderes Tier, welches bei einer Temperatur 40,1° eine Gabe von 0,224 g pro Kilo erhielt, bekam zwar auch nach 8 Minuten Krämpfe, starb aber nicht so schnell und es ließ sich so zeigen, daß in den krampffreien Pausen die Temperatur sehr schnell abfiel, nach ca. 15 Minuten zeigte es nur noch 37,97° und nach einer 1/2 Stunde nur noch 37,4°. Nach einer weiteren 1/2 Stunde starb es.

Bei solchen krampferregenden Dosen wird also die Körpertemperatur zwar sehr schnell subnormal, aber es handelt sich hier offenbar nicht um den einfachen antithermischen Effekt auf das Wärmezentrum, sondern um allgemeine tiefergreifende Störungen des Stoffwechsels unter allgemeinem Kollaps.

11. Pikrotoxin.

Das Pikrotoxin ist bekanntlich ein außerordentlich heftiges Krampfgift und wird sogar als der Repräsentant der ganzen Gruppe der Medullarkrampfgifte betrachtet. Es mußte deshalb auch von Interesse sein, dieses auf seine antipyretische Wirkung zu prüfen. Freilich waren hier die Dosen, wenn Krämpfe vermieden werden sollten, sehr klein zu wählen und bei subkutaner Injektion wollte dies nicht gelingen. Bei Gaben von 5 und 2 mg pro Kilo gingen die Tiere unter Krämpfen bei subnormalen Temperaturen wie 37,9° und 35,5° nach 1—2 Stunden zugrunde. In einem Falle, bei welchem nur 1,1 mg pro Kilo injiziert war, sank die Temperatur von 40,4° in 13 Minuten auf 39,15°. Dann folgten 20 Minuten lang anhaltende Krämpfe, nach welchen die Temperatur 39,3° zeigte, aber auch dieses Tier starb 45 Minuten nach der Injektion. Besser eignete sich deshalb auch hier die Applikation per os, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch XII. 6. November 1002.

Kaninchen 2250 g.

11 h. 25 m. rektale Temperatur 39° C.

12 h. 20 m. Wärmestich an der rechten Seite.

3 h. 4 m. rektale Temperatur 41,15°.

Das Tier erhielt dann Fenchonisoxim vergl. Verf. V.

10 h. 46 m. am 7. November 1902, also am nächsten Tage 40,60° C.

11 h. 30 m. rektale Temperatur 40,60° C.

11 h. 37 m. Pikrotoxin 1,66 mg entsprechend 0,74 mg pro Kilo als eine warme Lösung in den Magen eingespritzt.

11 h. 49 m.	rektale Temperatur	40,30
12 h. 6 m.	= =	40,30
12 h. 58 m.	= =	**40,20**
2 h. 46 m.	= =	40,90
3 h. 47 m.	= =	41,5
4 h. 33 m.	= =	**41,20**° C.

4 h. 49 m. Pikrotoxin 4,17 mg, entsprechend 1,85 mg pro Kilo warm gelöst in den Magen eingespritzt.

5 h. 9 m.	rektale Temperatur	40,40
5 h. 28 m.	= =	**39,85**
5 h. 50 m.	= =	40,15
6 h. 19 m.	= =	40,50
6 h. 44 m.	= =	40,60
7 h. 19 m.	= =	40,75
9 h. 38 m.	= =	41,10° C.

Wie man sieht, setzt hier das Pikrotoxin, ohne Krämpfe zu erzeugen, zweimal hintereinander die Temperatur herab und zwar entsprechend der Dosis, das eine Mal nach 0,74 mg pro Kilo in 1 Stunde 20 Minuten um nur 0,4°, das andere Mal bei 1,85 mg pro Kilo nach einer 1/2 Stunde um 1,35. Noch bei 3 mg pro Kilo per os traten in einem weiteren Versuche keine Krämpfe auf und es ging hier ohne jede Nebenerscheinungen die Temperatur von 40,5° in 1 Stunde auf 39,4° herab, hielt sich 1 Stunde auf diesem Punkt und stieg dann allmählich in 1 1/2 Stunde wieder auf 40,1°. Dem Pikrotoxin kommt somit zweifellos und zwar selbst in kleinen, Krämpfe noch nicht erzeugenden Gaben eine antithermische Wirkung zu.

Auffallend ist allerdings der dem Temperaturabfall folgende wiederholte Anstieg in obigem Versuch, der zu der Vermutung führen könnte, daß hier als Nachwirkung der Substanz nach der Depression eine Steigerung der Temperatur zustande kommt.

12. Coriamyrtin.

Mit Coriamyrtin war es nur möglich, einen und zwar nicht genauer dosierten Versuch anzustellen. Durch die Güte meines Vaters

wurden uns 2 kg trockener Coriariablätter von Japan gesandt. Die Ausbeute aus einem 1/2 kg der Droge war indessen eine so geringe, daß nur wenige Milligramm von mir kristallisiert erhalten werden konnten. Zu dem Versuche benutzte ich, da die Wirkung dieser Kristalle in Gaben von 1/2—1 mg vermißt wurde, die am Frosch sich als wirksam erweisende Mutterlauge, und gelang es durch subkutane Injektion derselben, ohne daß Krampfsymptome eintraten. Die Temperatur eines gestochenen Kaninchens von 41,4° in 55 Minuten auf 39,3° herabzusetzen, innerhalb der folgenden 2 Stunden stieg sie sodann wieder bis 40,5° an. Jedenfalls beweist dieser Versuch aber, daß auch dem Coriamyrtin in Krämpfen noch nicht erzeugender Gabe die antithermische Wirkung zukommt.

Somit scheint es, als ob den gesamten, zur Gruppe des Kampfers und Pikrotoxins gehörenden Medullarkrampfgiften die antithermische Wirkung im Sinne der Antipyringruppe zukommt und dürfte gerade diese Gruppe der Antithermika mit Rücksicht auf die oben dargelegten Gesichtspunkte für eine praktische Verwendung einzelner hierzu auch sonst geeigneter Glieder Beachtung verdienen.

Ja man wird sich fragen können, ob bei der Verwendung des Kampfers und der Kampfersäure, wie sie bisher üblich war, nicht bereits gelegentlich die antithermische Wirkung, wenngleich nicht als solche beobachtet und berücksichtigt, in vorteilhafter Weise für den Kranken sich geltend gemacht hat.

XII.

Über die Kastration und ihre Folgen.

Von

Dr. Hugo Lüthje,

Privatdozent und I. Assistent der med. Klinik zu Tübingen.

II. Mitteilung: Einfluß der Kastration auf den Phosphorsäure- und Kalkstoffwechsel.

In der ersten Mitteilung war über den Fett- und Eiweißstoffwechsel nach Kastration berichtet worden (Arch. für exper. Pathol. und Pharm. Bd. XLVIII). Es hatte sich gezeigt, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen kastrierten und den nicht kastrierten Kontrolltieren nicht bestand; es war daraus weiter der Schluß gezogen, daß eine spezifische Funktion der Keimdrüsen im Sinne einer Herabsetzung der Oxydationsenergie nicht vorhanden ist. Da, wo sich nach der Kastration eine besonders starke Neigung zum Fettansatz zeigt, müssen zur Erklärung die ja meist auch ganz augenfälligen Temperaments- und Bewegungsänderungen der kastrierten Tiere herangezogen werden. Es möge übrigens an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen werden, daß die statistischen Angaben über die Neigung zum Fettansatz nach Kastration keineswegs so übereinstimmend sind, als man allgemein anzunehmen scheint. So lauten speziell über die Eunuchen die Berichte ganz verschieden.

Derselbe Weg, der zur Entscheidung der Frage nach dem Fett- und Eiweißumsatz eingeschlagen wurde, wurde auch zur Bestimmung des Einflusses auf den Phosphorsäurestoffwechsel betreten: es wurden die betreffenden Analysen der Gesamttiere gemacht. Wegen der Größe der Tiere und dann in der Absicht, einzelne Organsysteme miteinander vergleichen zu können, wurden die verschiedenen Organe (resp. mehrere derselben zusammen) getrennt auf ihren P_2O_5-Gehalt untersucht. Aber die Schwierigkeit, die einzelnen Organsysteme hinreichend von den anhaftenden Geweben zu befreien, war zu groß; so erklärt es sich auch, daß in den nachfolgenden Tabellen die P_2O_5-Werte für die einzelnen einander entsprechenden Organe nicht miteinander übereinstimmen.

Bezüglich des Kalkgehaltes habe ich mich auf die Bestimmung des Trockengewichtes der Gesamtknochenskelette beschränkt. Ihre Gewichte stimmen so gut überein und der Kalkgehalt der übrigen Organe ist gegenüber dem des Knochenskeletts so verschwindend klein, daß ich die einfache Gewichtsbestimmung für ausreichend zur Entscheidung halte.

Ich teile hier zunächst die P_2O_5-Analysen mit [1]).

Tabelle I.

Hund I (kastriert)			Hund IV (Kontrolltier)		
Gewebe	Gesamt-trocken-substanz in g	Ges.-P_2O_5 in g	Gewebe	Gesamt-trocken-substanz in g	Ges.-P_2O_5 in g
Muskulatur	1980,3	34,52	Muskulatur	2284,2	35,61
Blut	297,9	1,24	Blut	302,7	1,38
Lunge, Herz usw.	221,6	4,94	Lunge, Herz usw.	184,2	4,30
Magendarm usw.	120,8	2,58	Magendarm usw.	103,9	2,71
Fell und Haare	248,3	1,74	Fell und Haare	343,1	1,68
Leimgewebe	439,2	2,61	Leimgewebe	475,2	2,67
Mazeration	1175,9	7,08	Mazeration	1008,7	5,05
Knochen[2])	1975,0	62,07	Knochen	1876,0	61,70
P_2O_5 der Gesamttiere	—	116,78		—	115,10

Tabelle II.

Hund II (kastriert)			Hund VI (Kontrolltier)		
Gewebe	Gesamt-trocken-substanz in g	Ges.-P_2O_5 in g	Gewebe	Gesamt-trocken-substanz in g	Ges.-P_2O_5 in g
Muskulatur	1294,2	26,31	Muskulatur	1330,9	22,65
Blut	174,5	1,81	Blut	174,6	1,80
Lungen usw.	203,2	4,32	Lungen usw.	216,7	5,26
Magendarm usw.	101,6	1,57	Magendarm usw.	102,4	2,30
Fell und Haare	241,8	1,40	Fell und Haare	255,6	1,34
Leimgewebe	365,6	2,70	Leimgewebe	312,3	2,28
Mazeration	923,8	7,51	Mazeration	747,0	4,78
Knochen[2])	1154,0	46,97	Knochen	981,0	59,06
P_2O_5 der Gesamttiere	—	92,59		—	99,42

1) Diese Analysen sind gemeinsam von Herrn Dr. Berger, Assistenzarzt der med. Klinik zu Tübingen, und mir gemacht worden.

2) Bezüglich des Zustandekommens der Gewichte der hier als „Gesamttrockensubstanz der Knochen“ bezeichneten Portion s. Anm. 1 folg. Seite.

Es betrug also:

Der Gesamt P_2O_5-Gehalt des männlichen kastrierten Hundes **116,78** g;

der Gesamt P_2O_5-Gehalt des nicht kastrierten Kontrollhundes **115,10** g;

der Gesamt P_2O_5-Gehalt des weiblichen kastrierten Hundes **92,59** g;

der Gesamt P_2O_5-Gehalt der nicht kastrierten Kontrollhündin **99,42** g.

Diese Ergebnisse der Gesamtanalysen sind ganz eindeutig; die Unterschiede sind so gering, daß man die Annahme irgend einer Veränderung im Phosphorstoffwechsel des kastrierten Tieres, gegenüber dem nichtkastrierten leugnen darf, um so mehr als sich die geringen Differenzen bei den beiden Hundepaaren nach verschiedenen Richtungen bewegen.

Die Literatur über den Phosphorsäurewechsel ist voller Widersprüche; es darf wohl an dieser Stelle die ausführlichere Wiedergabe derselben unterlassen werden, da sie sich in den beiden unter meiner Leitung in der medizinischen Klinik zu Greifswald angefertigten Dissertationen von Herrn Dr. Clemens Berger und Herrn Dr. Kurt Berger hinreichend genau angegeben findet. Die analytischen Belege finden sich am Schluß der Mitteilung. Auch bezüglich der Literatur über den Kalkstoffwechsel nach Kastration sei auf die beiden obengenannten Dissertationen verwiesen. Hier möge es genügen die Werte mitzuteilen.

Es wog das getrocknete Skelett von dem männlichen kastrierten Hund **1145** g.

Es wog das getrocknete Skelett von dem nichtkastrierten Kontrollhund **1135** g.

Es wog das getrocknete Skelett von dem weiblichen kastrierten Hund **685** g.

Es wog das getrocknete Skelett von der nichtkastrierten Kontrollhündin **664** g.

Also auch hier sind Unterschiede nicht zu erkennen.

Es erübrigt noch, den Gesamt-N-Gehalt der Knochenskelette mitzuteilen, die in der ersten Mitteilung noch nicht fertiggestellt waren.

Es beträgt der Gesamt-N-Gehalt des Knochenskeletts[1]):

---

1) Die Skelette wurden mit HCl gelöst und die Lösung mit KOH neutralisiert und eingedampft. In dem eingedampften Rückstand wurden die N-Analysen gemacht.

Von Hund I (kastriert) 46,22 g (die beiden Kontrollanalysen ergeben 2,34 Proz.);

von Hund IV (nichtkastriert) 35,66 g (die beiden Kontrollanalysen ergeben 1,95 und 1,87 Proz.);

von Hund II (kastriert) 24,35 g (die beiden Kontrollanalysen ergeben 2,12 und 2,11 Proz.);

von Hund VI (nichtkastriert 25,41 g (die beiden Kontrollanalysen ergeben 2,58 und 2,60 Proz.).

Da diese Stickstoffwerte den in dem I. Teil der Arbeit verzeichneten noch beigezählt werden müssen, wiederhole ich hier noch einmal die Gesamtstickstoffwerte aller Tiere.

Gesamt-N-Gehalt von Hund I (kastriert) = **521,1** g,
Gesamt-N-Gehalt von Hund IV (nichtkastriert) = **530,8** g, I. Vergleichspaar;

Gesamt-N-Gehalt von Hund II kastriert = **355** g,
Gesamt-N-Gehalt von Hund VI (nicht kastriert) = **334** g, II. Vergleichspaar.

Analytische Belege für die Phosphorbestimmungen.

Hund I (kastriert)

1. **Magendarm u. Bauchhöhlenfett:**

a) 0,4654 g = 0,0100 g P_2O_5 = 2,139 Proz.
b) 0,6725 g = 0,0143 g P_2O_5 = 2,130 Proz.

2. **Lunge, Herz, Leber usw.:**

a) 1,8318 g = 0,0410 g P_2O_5 = 2,230 Proz.
b) 1,1306 g = 0,0252 g P_2O_5 = 2,232 Proz.

3. **Blut:**

a) 1,3128 g = 0,0055 g P_2O_5 = 0,415 Proz.
b) 2,0038 g = 0,0082 g P_2O_5 = 0,412 Proz.

4. **Muskulatur:**

a) 0,779 g = 0,0136 g P_2O_5 = 1,742 Proz.
b) 0,647 g = 0,0113 g P_2O_5 = 1,745 Proz.

5. **Fell und Haare:**

a) 0,6322 g = 0,0044 g P_2O_5 = 0,702 Proz.
b) 0,6183 g = 0,0044 g P_2O_9 = 0,708 Proz.

6. **Leimgewebe:**

a) 0,4902 g = 0,0029 g P_2O_5 = 0,595 Proz.
b) 0,8344 g = 0,0050 g P_2O_5 = 0,590 Proz.

7. **Mazeration:**

a) 3,560 g = 0,0221 g P_2O_5 = 0,602 Proz.
b) 5,314 g = 0,0324 g P_2O_5 = 0,609 Proz.

8. **Knochen:**

a) 4,74 g = 0,1479 g P_2O_5 = 3,143 Proz.
b) 3,697 g = 0,1161 g P_2O_5 = 3,139 Proz.

Hund IV (nicht kastriert)

1. **Magendarm u. Bauchhöhlenfett:**

a) 0,3696 g = 0,0096 g P_2O_5 = 2,607 Proz.
b) 0,2870 g = 0,0075 g P_2O_5 = 2,607 Proz.

2. **Lunge, Herz usw.**

a) 1,0168 g = 0,0237 g P_2O_5 = 2,333 Proz.
b) 1,8412 g = 0,0429 g P_2O_5 = 2,332 Proz.

3. **Blut:**

a) 1,4578 g = 0,0067 g P_2O_5 = 0,457 Proz.
b) 2,3800 g = 0,0108 g P_2O_5 = 0,453 Proz.

4. **Muskulatur:**

a) 1,9258 g = 0,0210 g P_2O_5 = 1,559 Proz.
b) 2,2094 g = 0,0316 g P_2O_5 = 1,556 Proz.

5. **Fell und Haare:**

a) 0,907 g = 0,0044 g P_2O_5 = 0,489 Proz.
b) 0,709 g = 0,0034 g P_2O_5 = 0,483 Proz.

6. **Leimgewebe:**

a) 1,0404 g = 0,0058 g P_2O_5 = 0,561 Proz.
b) 0,7886 g = 0,0044 g P_2O_5 = 0,563 Proz.

7. **Mazeration:**

a) 2,455 g = 0,0123 g P_2O_5 = 0,501 Proz.
b) 3,670 g = 0,0184 g P_2O_5 = 0,503 Proz.

8. **Knochen:**

a) 4,51 g = 0,2484 g P_2O_5 = 3,289 Proz.
b) 5,146 g = 0,1693 g P_2O_5 = 3,289 Proz.

Hund II (kastriert)

1. Magendarm u. Bauchhöhlenfett:

a) 1,2462 g = 0,0193 g P_2O_5 = 1,547 Proz.
b) 2,0946 g = 0,0323 g P_2O_5 = 1,544 Proz.

2. Lungen, Herz usw.:

a) 0,5416 g = 0,0115 g P_2O_5 = 2,130 Proz.
b) 0,6518 g = 0,0139 g P_2O_5 = 2,130 Proz.

3. Blut:

a) 0,5369 g = 0,0056 g P_2O_5 = 1,039 Proz.
b) 0,8927 g = 0,0093 g P_2O_5 = 1,037 Proz.

4. Muskulatur:

a) 0,4802 g = 0,0098 g P_2O_5 = 2,033 Proz.
b) 0,8891 g = 0,0181 g P_2O_5 = 2,032 Proz.

5. Fell und Haare:

a) 0,5794 g = 0,0034 g P_2O_5 = 0,579 Proz.
b) 0,5944 g = 0,0034 g P_2O_5 = 0,576 Proz.

6. Leimgewebe:

a) 0,695 g = 0,0051 g P_2O_5 = 0,739 Proz.
b) 0,859 g = 0,0063 g P_2O_5 = 0,738 Proz.

7. Mazeration:

a) 2,810 g = 0,0228 g P_2O_5 = 0,813 Proz.
b) 2,016 g = 0,0165 g P_2O_5 = 0,818 Proz.

8. Knochen:

a) 2,7098 g = 0,1103 g P_2O_5 = 4,07 Proz.
b) 1,710 g = 0,0697 g P_2O_5 = 4,08 Proz.

Hund VI (nicht kastriert)

1. Magendarm u. Bauchhöhlenfett:

a) 0,457 g = 0,0101 g P_2O_5 = 2,206 Proz.
b) 0,671 g = 0,0148 g P_2O_5 = 2,202 Proz.

2. Lungen, Herz usw.:

a) 0,5276 g = 0,0128 g P_2O_5 = 2,428 Proz.
b) 0,4577 g = 0,0111 g P_2O_5 = 2,425 Proz.

3. Blut:

a) 0,6942 g = 0,0072 g P_2O_5 = 1,032 Proz.
b) 0,9340 g = 0,0096 g P_2O_5 = 1,032 Proz.

4. Muskulatur:

a) 0,6928 g = 0,0118 g P_2O_5 = 1,702 Proz.
b) 0,8724 g = 0,0149 g P_2O_5 = 1,708 Proz.

5. Fell und Haare:

a) 0,535 g = 0,0028 g P_2O_5 = 0,523 Proz.
b) 0,569 g = 0,0030 g P_2O_5 = 0,524 Proz.

6. Leimgewebe:

a) 0,582 g = 0,0043 g P_2O_5 = 0,729 Proz.
b) 1,510 g = 0,0110 g P_2O_5 = 0,728 Proz.

7. Mazeration:

a) 1,585 g = 0,0101 g P_2O_5 = 0,640 Proz.
b) 2,465 g = 0,0159 g P_2O_5 = 0,643 Proz.

8. Knochen:

a) 1,368 g = 0,0942 g P_2O_5 = 6,02 Proz.
b) 1,672 g = 0,1047 g P_2O_5 = 6,07 Proz.

XIII.

Aus der I. medizinischen Klinik in Wien (Hofrat Nothnagel).

Zur Klinik und Pathogenese des Lävulosediabetes.

Von

Dr. Wilhelm Schlesinger.

Das spontane Auftreten von Lävulose im Harne galt bis vor kurzem als ein höchst seltenes Ereignis. Man kannte von sicheren Fällen bloß den von Külz[1])-Seegen[2]) (isolierte Lävulosurie), den von Czapek[3])-Zimmer[4]) (neben Dextrose bedeutende Lävulosemengen), den Fall von May[5]) (geringe Mengen von Dextrose und Lävulose bei Myelitis transversalis). — Röhmanns[6]) gelegentliche Mitteilung eines anscheinend hierher gehörigen Falles entzieht sich wegen ihrer Kürze einer sicheren Beurteilung. Das gleiche gilt in noch höherem Maße von den Fällen von Carles, Cotton, Personne und Henninger, die Rosin und Laband[7]) zitieren. In den jüngst beschriebenen beiden Fällen von Marie und Robinson[8]) (Melancholie mit linksdrehender reduzierender Substanz im Harne), ist nach der Ansicht der beiden Autoren selbst Lävulose nicht sicher nachgewiesen. Dagegen haben Rosin und Laband[7]) vor einem Jahre einen neuen sicheren Fall von isolierter Lävulosurie beigebracht. Diese Autoren haben aber außerdem bei einer erstaunlich großen Anzahl von Diabetikern Lävulose neben Dextrose im Harne nachgewiesen. Auf letztere Angabe wird noch zurückgekommen.

Ungemein selten bleibt nach den Erfahrungen aller Autoren

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXVII. S. 228.

2) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1884. S. 753. Daselbst auch Mauthners Harnuntersuchungen.

3) Prager med. Wochenschr. 1876. S. 265.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1876. S. 329.

5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LVII. S. 279.

6) Zentralbl. f. klin. Med. 1884. Heft 35.

7) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XLVII. S. 182. 1902.

8) Bullet. et Mémoires de la Soc. méd. des Hôpit de Paris 25. Juni 1897. In einem Falle positiver Ausfall der Seliwanoffschen Reaktion.



das isolierte Auftreten größerer Lävulosemengen im Harne. Einen solchen Fall konnte ich jüngst beobachten.

Ernestine Duldig, 15 Jahre alt, kommt aus Galizien nach Wien, um sich wegen einer Rückgratsverkrümmung (rhachitische Kyphoskoliose mäßigen Grades) orthopädisch behandeln zu lassen. An der medizinischen Klinik stellt sie sich bloß darum vor, weil sie bis vor 14 Tagen an heftigem Durste gelitten hatte. Augenblicklich ist der Durst viel geringer.

Das 15jährige, gut entwickelte Mädchen hat vor Jahren Lungenentzündung und Blattern überstanden, litt vor 2 Jahren, nach dem ersten Auftreten der Menses, durch mehrere Monate an Chlorose, vor 1/2 Jahre an einer „Erkältungskrankheit“ ohne Fieber, an die sich häufig wiederkehrender Kopfschmerz und der Durst anschlossen. Die Harnmenge war damals vermehrt, „weil sie mehr trank“ und nur „wenn sie mehr trank“. Daneben bestand etwas Mattigkeitsgefühl, jedoch keine merkliche Abmagerung. Zu Hause ist die Kranke häufig psychischen Erregungen ausgesetzt und ist leicht reizbar; für hereditäre Veranlagung keine Anhaltspunkte.

Außer der erwähnten Kyphoskoliose und Spuren überstandener Rhachitis an den Hinterhauptknochen, sind bei der Untersuchung der Organe keinerlei pathologische Veränderungen nachweisbar. Augenspiegelbefund normal. Ernährungszustand recht gut.

Die Patientin hatte den Auftrag erhalten, den größten Teil der 24stündigen Harnmenge mitzubringen. Es waren bei gemischter Kost (dazu ziemlich reichlich Fruchtsäfte) bloß 500 ccm vom spezifischen Gewichte 1024; der Harn reduzierte Kupferoxyd mäßig stark und lenkte die Polarisationsebene in dem für Traubenzucker bestimmten Apparate um 1,1 Proz. nach links ab. Bei dem Fehlen von Azeton im Harne konnte vorerst Oxybuttersäure als Ursache so beträchtlicher Linksdrehung ausgeschlossen worden. Man mußte an Lävulose denken. Tatsächlich gab der Harn die Seliwanoffsche Reaktion auf Lävulose sehr intensiv.

Danach wurde die Patientin auf die I. Medizinische Klinik aufgenommen und die Zuckerausscheidung bei gemischter Diät, sowie bei Zufuhr verschiedener Kohlenhydrate studiert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle Seite 276 und 277 zusammengestellt.

Rücksichtlich der Art der Beobachtung ist zunächst zu bemerken, daß sämtliche während des Spitalaufenthaltes gelassenen Harne, und zwar zumeist getrennt, untersucht wurden. Nach dem Versetzen mit Hefe verschwanden Reduktion und Seliwanoffsche Reaktion nach 24—48 Stunden vollständig[1]); die Harne drehten dann zumeist noch um 0,1 Proz. nach links. Aus dem ersten Harne

1) Nur bei zwei Phloridzinharnen (11. Juni) wurde keine vollständige Vergärung erreicht.



wurde durch Kochen mit Phenylhydrazin und Eisessig reichlich Osazon von charakteristischer Kristallform gewonnen, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Azeton und Pyridin zwischen 197° und 201° schmolz.

Demnach war die Lävuloseausscheidung schon ziemlich sicher. Weitere Auskunft über ihre Menge und über eventuelle Beimengung anderer reduzierender Substanzen mußte der Vergleich von Polarisations- und Reduktionswerten geben. Die Titrierung erfolgte mit Fehlingscher Lösung; dort, wo die Zuckermenge sehr klein war, wurde der Harn zu gleichen Teilen mit einer gestellten Zuckerlösung von 0,6 Proz. versetzt und das ihm selbst eigentümliche Reduktionsvermögen durch Rechnung gewonnen. Die direkte Titration solcher Harne mit Fehlingscher Lösung scheiterte an dem vorzeitigem Ausfalle von gelben Kupferoxydulhydrat.

Nun wurden die gefundenen Polarisationswerte durch Multiplikation mit dem Faktor 0,57 $\left(\frac{\alpha_d}{\alpha_l} = \frac{1.6}{2.8}\right.$ Seegen [l. c.]$\left.\right)$ und die Reduktionswerte entsprechend dem niedrigeren Reduktionsvermögen der Lävulose durch Multiplikation mit 0,924 vorläufig auf Lävulose berechnet. Dabei ergibt sich, daß Polarisation und Reduktion, auf Lävulose bezogen, zumeist völlige Übereinstimmung zeigen. Die höchste Differenz beträgt 0,15 Proz. zugunsten der Reduktion, ist also so klein, daß sie durch die Gegenwart der auch im normalen Harne enthaltenen reduzierenden Substanzen durchaus erklärt ist.

Diese Übereinstimmung liefert einen weiteren Beweis dafür, daß tatsächlich Lävulose ausgeschieden wurde und beweist weiter, daß in diesem Falle ausschließlich Lävulose im Harne vorhanden war.

Bei dieser Sachlage und insbesondere mit Rücksicht auf das noch zu schildernde charakteristische Verhalten des Falles gegenüber Kohlenhydratzufuhr glaubte ich von einer weiteren Identifizierung des Zuckers durch Darstellung des nach Neuberg[1]) für Lävulose charakteristischen Methyl-Phenyl-Osazons abstehen zu dürfen.

Diese Lävuloseausscheidung war nun bei der im Krankenhause verabreichten Diät nicht sehr bedeutend. Die Patientin erhielt morgens und nachmittags Kaffee, vormittags zwei Eier, mittags 70 g Kalbsbraten, ungezuckerte Mehlspeise und Käse, abends 80 g Fleisch. Dazu tagsüber 800 g Milch und 100 g Brot. Dabei schied sie am 6. und 7. Juni 3,1 g und 1,6 g Lävulose aus, am

1) Berichte der chem. Gesellschaft. 1902; Rosin und Laband, l. c.

Ta

Datum 1903	Versuch	Stunde	Menge	Spezifisch. Gewicht	Saccharimeter in Proz.	Titration in Proz.
3.—4. Juni	Freie Diät.	—	500	1024	— 1,1	0,58
4.—5. Juni	Wenig gegessen.	—	700	1017	— 0,1	Spur
5.—6. Juni	Diät + 40 g Rohrzucker.	—	700	1030	— 0,65	0,49
6.—7. Juni	Idem.	—	800	1024	— 0,45	0,22
7.—8. Juni	Diät ohne Zucker.	—	1300	1020	— 0,3	0,22
8. Juni	11¾ Uhr vormitt. 60 g Dextrose.	11¾ Uhr vorm. 2 Uhr nachm. 7 Uhr abends 9 Uhr abends.	500 325 310 80	1012 1008 1016 1021	— 0,15 — 0,1 — 0,35 — 0,1	Spur Spur 0,22 Spur
9. Juni	11 Uhr vormitt. 100 g Satrap = 90 g Lävulose.	7 Uhr vorm. 12 Uhr mitt. 1¾ Uhr nachm. 7 Uhr abends. 9 Uhr abends.	480 200 150 400 70	1017 1021 1031 1018 1028	— 0,1 — 1,1 — 6,3 — 2,2 — 0,45	Spur 0,66 3,63 1,28 —
10. Juni	9¼ Uhr vormitt. Speise aus 100 g Grieß und 400 g Milch.	6 Uhr vorm. 9¼ Uhr vorm. 1¼ Uhr nachm. 6 Uhr abends. 9 Uhr abends.	500 170 110 200 100	1017 1017 1022 1025 1026	— 0,1 — 0,25 — 0,2 — 0,45 — 0,2	0 Spur Spur 0,3 Spur
11. Juni	11 Uhr vormitt. 0,02 g Phloridzin subkutan.	6 Uhr vorm. 11 Uhr vorm. 12 Uhr mitt. 2 Uhr nachm. 6¼ Uhr abends.	430 110 130 110 200	1018 1022 1017 1028 1027	— 0,1 — 0,44 + 1,65 + 1,8 — 0,33	0 0,33 1,9 2,0 0,57
12. Juni	11 Uhr vormitt. 90 g Inulin.	6 Uhr vorm. 10 Uhr vorm. 12½ Uhr mitt. 7 Uhr abends.	370 280 400 220	1015 1023 1007 1025	— — 0,2 0 — 0,5	0 Spur 0 0,35
13. Juni	12 Uhr mittags 100 g Saccharose.	6 Uhr vorm. 12 Uhr mitt. 2 Uhr nachm. 5½ Uhr abends. 9 Uhr abends.	— 200 360 230 230	— 1020 1013 1021 1020	— — 0,2 — 2,8 — 3,7 — 0,25	0 0,22 1,81 2,2 0,22
14. Juni	—	6 Uhr vorm. 9¼ Uhr vorm.	400 100	1020 1021	— 0,44 — 0,44	0,29 0,29

elle.

Seliwanoff	Saccharimeter nach dem Vergären	Optisch aktive vergärbare Substanz (Saccharimeter)	Auf Lävulose bezogen, in Proz.		Lävulose in g	Anmerkung
			polarim.	titriert		
++	— 0,1	1,0	— 0,57	0,53	2,7	—
0	—	—	—	—	0	—
+	— 0,1	0,55	— 0,32	0,45	3,1	Zucker im Kaffee verteilt.
+	— 0,15	0,3	— 0,17	0,20	1,6	—
+	— 0,05	0,25	— 0,13	0,20	1,4	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
+	— 0,1	0,25	— 0,14	0,20	0,5	—
	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
++	— 0,1	1,0	— 0,57	0,61	1,14	—
++	— 0,1	6,2	— 3,53	3,35	5,3	—
++	— 0,1	2,1	— 1,2	1,18	4,8	—
+	— 0,05	0,4	— 0,2	—	0,14	Im ganz. 11,3 g Lävulose.
0	—	—	—	—	—	—
+	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
+	— 0,1	0,35	— 0,2	0,28	0,4	—
+	—	—	—	—	—	—
0	—	—	—	—	—	—
+	— 0,1	0,34	— 0,17	0,3	0,18	—
0	— 0,05	1,7	—	—	—	—
0	—	1,9	—	—	—	Im ganz. 4,3 g Dextrose.
+	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
+	—	—	—	—	—	—
0	—	—	—	—	—	—
+	— 0,2	0,3	— 0,17	0,32	—	—
	—	—	—	—	—	—
+	— 0,1	0,1	— 0,06	0,20	—	—
++	— 0,1	2,7	1,54	1,68	6,1	—
++	— 0,1	3,6	2,05	2,03	4,6	—
+	— 0,1	0,15	— 0,08	0,20	0,2	Im ganz. 10,9 g Lävulose.
+	— 0,1	0,34	— 0,2	0,26	0,8	—
+	— 0,1	0,34	— 0,2	0,26	—	—

8. Juni, wo Zucker aus der Nahrung weggelassen wurde, gleichwohl 1,4 g. Der Einfluß der Mahlzeiten auf die Zuckerausscheidung war deutlich nachweisbar. So fehlte diese am 1. Tage des Spitalsaufenthaltes, wo die Patientin unter dem Einflusse psychischer Erregung sehr wenig Nahrung zu sich nahm. Desgleichen fehlte sie regelmäßig in dem morgens 6 Uhr gelassenen Harne, was wohl am besten auf die Nahrungskarenz während der Nacht zu beziehen ist. Bald nach dem ersten Frühstück erscheint etwas Harnzucker, den höchsten Wert erreicht er gegen 6 Uhr abends, also mehrere Stunden nach der Hauptmahlzeit.

Eine entschiedene Beeinflussung der Lävulosurie durch größere Stärkezufuhr war nicht zu erweisen. Denn am 10. Juni, wo solche morgens in leicht resorbierbarer Form (Grießbrei) reichlich auf einmal zugeführt wurde, ergab sich keine nennenswerte Veränderung der Zuckerkurve. Ebenso blieben 60 g Dextrose, auf einmal genommen, ohne deutlichen Effekt (8. Februar).

Um so bemerkenswerter verhält sich der Fall gegen Lävulosezufuhr. Nach dieser konnten weder Rosin und Laband, noch May in ihren Fällen eine Steigerung der Lävulosurie beobachten; dadurch wird die Deutung ihrer Fälle erschwert. Dagegen erfolgte in meinem Falle schon nach Einfuhr von 90 g Lävulose (9. Juni) eine sehr bedeutende Ausscheidung dieses Zuckers (11,3 g im ganzen = 12,5 Proz. des eingeführten). Sie war schon nach einer Stunde sehr ausgesprochen, erreichte von der 2.—8. ihr Maximum und klang erst nach 10 Stunden ab.

Nicht minder prägnant ist das Verhalten nach Zufuhr von 100 g Saccharose (13. Juni). Auch hier kam ausschließlich Lävulose zur Ausscheidung, und zwar in weit höherem Verhältnisse als im Lävuloseversuche. Aus 100 g Saccharose konnten theoretisch durch Zerfall ca. 50 g Lävulose entstehen. Gleichwohl betrug die Zuckerausscheidung schon nach den 6 ersten Stunden fast 11 g, also 22 Proz. des eingeführten; außerdem zeigte sich deutlich ein Fortdauern des Einflusses auf die Lävulosurie noch nach 18 Stunden. Denn am 14. Juni wurden auch im ersten, sonst zuckerfrei befundenen Morgenharne noch nennenswerte Lävulosemengen nachgewiesen.

Die beiden Versuche sind so zu deuten, daß einmal das Vermögen des Organismus, Lävulose zu verbrauchen, in hohem Maße gestört ist und daß diese Störung um so deutlicher wird, wenn ein anderer Zucker dem Organismus gleichzeitig zugeführt wird.

Daß diese Lävulosurie nach Saccharosezufuhr intensiver wird, als nach ausschließlicher Aufnahme von Lävulose, läßt sich nicht

— wie man etwa einwenden könnte — durch raschere Resorption der Saccharose erklären. Denn für eine solche Bevorzugung der Saccharose gegenüber dem Fruchtzucker liegen einmal keine sonstigen Anhaltspunkte vor. Außerdem dauerte aber im Saccharoseversuche die Zuckerausscheidung viel länger an (18 Stunden), was höchstens im Sinne einer langsameren Resorption der in ihre Komponenten zerlegten Saccharose gedeutet werden kann.

Von besonderem Interesse wäre es gewesen, wenn auch nach Zufuhr von Inulin — dem Polysaccharid der Lävulose — eine Steigerung der Zuckerausscheidung zu beobachten gewesen wäre. Der Fall würde in voller Analogie zum Traubenzuckerdiabetes stehen, wenn auch die aus Inulin allmählich abgespaltene Lävulose nicht vollständig verbraucht worden wäre. Der Versuch vom 12. Juni mit 90 g Inulin fiel indessen negativ aus. Doch gehen unsere Erfahrungen über Resorption und Abbau des Inulin im Organismus nicht weit genug, um aus dem negativen Ausfalle besondere Schlüsse ziehen zu können. Durch Kochen mit verdünnten Säuren wird Inulin wohl rasch in Lävulose umgewandelt. Einen gleichen saccharifizierenden Einfluß des Pankreas- oder Magensekretes, von Speichel und Galle konnte Külz[1]) indessen nicht nachweisen. Daß das Inulin aus dem Darme überhaupt resorbiert wurde, ist bei seiner leichten Löslichkeit in Wasser sehr wahrscheinlich. Der Stuhl von diesem Tage ging leider verloren, konnte also auf nicht resorbiertes Inulin nicht untersucht werden; doch bestand kein Durchfall. Sicher wurde es nicht unverändert im Harne ausgeschieden, da dieser sonst Zunahme der Linksdrehung hätte zeigen müssen. Schließlich ist noch immer denkbar, daß ein Einfluß des Inulin auf die Lävuloseausscheidung sich bei einer höheren Dosis oder — wie bei manchen Diabetesfällen — erst bei einer mehrere Tage währenden Zufuhr noch eingestellt hätte. Die Kranke drängte zur Abreise. So mußte ich derartige Versuche auf einen zweiten in Aussicht gestellten Besuch verschieben.

Ich komme nun zum Phloridzinversuche vom 12. Juni. Nach subkutaner Injektion von 0,02 Phloridzin erfolgte namhafte Dextroseausscheidung. Nach 1 und nach 3 Stunden war ausschließlich Dextrose nachzuweisen, wie aus dem Verhalten von Polarisations- und Titrationswerten, sowie aus dem Fehlen der Seliwanoffschen Reaktion erhellt. Erst nach 6 Stunden wurde wieder Lävulose und

1) Beiträge zur Pathol. und Ther. des Diab. mellit. 1874. S. 136.

zwar in der gleichen Menge ausgeschieden, wie auch sonst um diese Tageszeit.

Der Versuch erscheint mir vorerst für die Theorie des Phloridzindiabetes von Belang. Denn er widerlegt definitiv die von einzelnen Autoren noch immer beibehaltene Vorstellung, daß es sich beim Phloridzindiabetes um ein einfaches Durchlässigwerden der Niere für Zucker handelt. Dieser Vorgang erschien schon auf Grund von Blutzuckerbestimmungen an Phloridzintieren unwahrscheinlich [1]). Nach allen sonstigen Erfahrungen müssen wir anannehmen, daß dort, wo Lävulosurie besteht, Lävulose auch im Blute kreist. Zudem haben Rosin und Laband für ihren verwandten Fall den Nachweis der Lävulosämie direkt erbracht. Würde es sich beim Phloridzindiabetes um ein einfaches Durchlässigwerden der Niere für Blutzucker handeln, so hätte in meinem Falle Lävuloseausscheidung erfolgen müssen. Die tatsächlich beobachtete Dextrosurie läßt sich dagegen mit der Annahme von Zuckerabspaltung in der Niere als Ursache des Phloridzindiabetes ohne weiteres vereinigen.

Für den Fall selbst ergibt sich aus dem Phloridzinversuche bloß das eine, daß in Organismus neben Lävulose auch Dextrose reichlich vorhanden war oder gebildet werden konnte.

Die bisher genau beobachteten Fälle von spontaner Lävulosurie lassen sich etwa in folgender Weise klinisch kurz zusammenfassen.

Es handelt sich um 5 Individuen verschiedenen Geschlechtes, von denen das jüngste 15 (eigener Fall), das älteste 51 Jahre zählt (Rosin und Laband). Bei dem Kranken von May (Myelitis transversalis) wurden geringe Lävulosemengen zufällig gefunden, bei den übrigen 4 Kranken wurde die Harnuntersuchung durch typische diabetische Beschwerden, Durst und Polyurie, veranlaßt.

Die Mutter der Patientin Seegens soll an Diabetes gelitten haben; Heredität bestand weiter im Falle Czapek-Zimmer; bei der Kranken Rosin und Labands Beziehung zur Fettleibigkeit, in der eigenen Beobachtung eine gewisse nervöse Disposition (leichte psychische Erregbarkeit). Bloß in dem Falle Czapek-Zimmer handelt es sich anscheinend um schweren Diabetes, nach der Größe der Zuckerausscheidung beurteilt (10 Proz. Zucker titriert).

1) Czyhlarz und Schlesinger, Wiener klin. Rundschau. 1901 (Nothnagel-Festnummer).



In den anderen Fällen war die Zuckerausscheidung sehr mäßig. Sie war anscheinend spontanen Schwankungen unterworfen (Seegen, Verschwinden des Durstes im eigenen Falle) oder therapeutisch leicht beeinflußbar (Rosin und Laband). Bei Czapek-Zimmer wurden neben Lävulose bedeutende Dextrosemengen ausgeschieden; May sowie Rosin und Laband konnten sehr wenig begleitende Dextrose eben nachweisen, im eigenen Falle und bei Seegen handelt es sich um ausschließliche Lävulosurie.

Die Angaben über diätetische Beeinflussung der Lävulosurie sind leider etwas spärlich. Eines war sämtlichen Fällen — auch dem von May mit Zuckerspuren — gemeinsam: Das ist das Schwinden der Lävulose aus dem Harne bei völliger Kohlenhydratentziehung. Weniger deutlich ausgesprochen war eine direkte — sofortige — Steigerung der Zuckerausfuhr durch Amylazeennahrung. Sie war in unserem Falle nach 100 g Grieß auf einmal nicht nachzuweisen. Doch beobachtete Seegen eine solche Steigerung nach 6 tägiger Verabreichung von reichlich Amylazeen; desgleichen stieg bei Czapek-Zimmer mit der Dextrose auch die Lävuloseausscheidung. Seegen, sowie ich selbst sahen den Zucker im Anschlusse an die Hauptmahlzeit besonders reichlich.

Bei Czapek-Zimmer und Külz-Seegen fehlen leider Versuche über das Verhalten gegenüber von außen eingeführter Lävulose. May, sowie Rosin und Laband haben das Verhalten ihrer Fälle gegenüber Fruktose geprüft und kamen zu einem negativen Ergebnisse, ein Umstand, der wohl geeignet war, das spontane Auftreten von Lävulosurie noch dunkler zu gestalten. Dagegen zeigt mein Fall prompte Reaktion auf Lävulosezufuhr. Daß es sich dabei nicht etwa bloß um einen eigenartigen Resorptionsmodus handelt, der mit einer wirklichen Störung im Zuckerverbrauche nichts zu tun hätte, beweist einmal die Größe der danach erhaltenen Lävuloseausscheidung, sowie das analoge Verhalten nach Saccharosezufuhr. So ergibt sich wenigstens für meinen Fall das spezifisch gestörte Vermögen, gerade Lävulose zu verarbeiten.

Ob die beobachteten leichteren Fälle von Lävulosediabetes später in Diabetes schwerer Form oder in Dextrosediabetes übergegangen sind — wie Seegen ursprünglich vermutete — läßt sich aus der Literatur leider nicht sicher feststellen. Doch erhält man aus den vorhandenen Angaben nicht den Eindruck, daß sie einem solchen Übergange in schwere Diabetesformen zuneigten.

Bevor der Versuch unternommen wird, die beobachtete Stoffwechselanomalie pathogenetisch zu würdigen, kann vorerst die Angabe von Rosin und Laband nicht übersehen werden, wonach diese Autoren auch bei anderen Diabetikern ungemein häufig Lävuloseausscheidung beobachten konnten. Durch positiven Ausfall der Seliwanoffschen Reaktion auf Lävulose aufmerksam gemacht, untersuchten diese Autoren die Harne von Diabetikern mit großer Zuckerausscheidung polarimetrisch und durch Titration und fanden dabei so große Differenzen zugunsten der Reduktionswerte (bis zu 1 Proz.), daß sie die Gegenwart eines zweiten Zuckers annehmen zu müssen glaubten; dazu waren sie um so mehr berechtigt, als Reduktion und Seliwanoffsche Reaktion bei der Gärung verschwanden. In einem Falle wurde dann durch Behandeln des Harnes mit Methyl-Phenyl-Hydrazin, das nach Neuberg ausschließlich auf Lävulose reagiert, noch weiter ein charakteristisches Osazon gewonnen.

Vorerst muß die von den beiden Autoren betonte Häufigkeit des Lävulosebefundes bei Diabetikern auffallen. Denn sowohl Seegen, als Naunyn haben bei sehr zahlreichen Diabetikern Parallelbestimmungen von Zucker mittels Polarisation und Titration angestellt, ohne dabei Differenzen begegnet zu sein, die zur Annahme eines zweiten Zuckers nötigen würden. Es braucht wohl nicht erst hervorgehoben zu werden, daß der Polarisationswert für Zucker erst nach Ermittelung jener Linksdrehung des Harnes festzustellen ist, die nach dem Vergären des Harnes mit Hefe eventuell verbleibt und auf bekannte linksdrehende Substanzen des Harnes (vorerst β-Oxybuttersäure) zu beziehen ist. Doch betonen Rosin und Laband ausdrücklich, daß ihre Harne frei von Azeton und nach dem Vergären optisch inaktiv waren.

Auf die Angabe von Rosin und Laband hin habe ich dann mit den Harnen von 15 schweren Diabetikern mit noch bedeutender Zuckerausscheidung (2—3 Proz.), die eben in meiner Beobachtung standen, die Seliwanoffsche Reaktion angestellt und stets ein negatives Resultat erhalten. Es handelte sich dabei um Diabetiker, denen bereits durch längere Zeit aus therapeutischen Gründen die Kohlenhydrate und auch die Eiweißzufuhr mehr oder weniger beschränkt worden waren.

Dagegen erhielt ich bei zwei gleichfalls ziemlich schweren Diabetikern, die mit großer Zuckerausscheidung bei reichlicher Amylazeenzufuhr eben in meine Beobachtung traten, einen positiven Ausfall der Reaktion.

Hr. Georg [1]), 49 Jahre alt, Schuhmacher, Schädeltrauma vor 3 Jahren, seit 3/4 Jahren typische diabetische Beschwerden (Durst, Abmagerung), normaler Befund bei der Untersuchung der inneren Organe. Bei reichlicher Amylazeenzufuhr am 6. Juli 4700 Harn vom spezifischen Gewicht 1032; Seliwanoff positiv, reichlich Azetessigsäure. Polarimeter: + 5,2, nach dem Vergären — 0,2, also 5,4 Proz. Zucker polarimetrisch bestimmt; titrieren mit Fehlingscher Lösung ergibt 5,6 Proz.

Am 7. Juli, nach Verabreichung von 90 g Lävulose innerhalb der ersten 7 Stunden, 2000 Harn vom spezifischen Gewicht 1030; Seliwanoff positiv, Azetessigsäure schwach positiv. Polarimeter: + 5,9, nach dem Vergären — 0,1, also 6 Proz. Zucker polarimetrisch bestimmt. Titrage ergibt 6,4 Proz.

Es wurde demnach in diesem Falle anscheinend etwas Lävulose ausgeschieden. Ihre Menge war sicher klein und erfuhr durch Lävulosedarreichung eine recht geringfügige Steigerung [2]). Etwas größer war die Lävuloseausscheidung in einem 2. Falle.

R. H., Tagelöhnerin, 36 Jahre alt, diabetische Beschwerden seit 3 Jahren; an den inneren Organen durchaus normaler Befund. Bei freier Diät (Amylazeen!) am 3. August 5300 Harn vom spezifischen Gewicht 1037. Seliwanoff positiv, Azetessigsäure schwach. Polarimeter + 6,9, nach dem Vergären — 0,4 Proz., demnach 7 Proz. Zucker polarimetrisch bestimmt. Dagegen ergibt die Titrierung 7,6 Proz. Die Patientin entzog sich leider einer weiteren Beobachtung.

Rosin und Laband machen über die Diät ihrer Diabetiker mit Lävuloseausscheidung keine genaueren Angaben. Doch betonen sie, daß die Fälle nicht sonderlich schwer verliefen. Da gleichwohl zumeist über 5 Proz. ausgeschieden wurde, dürfte es sich auch hier um Diabetiker gehandelt haben, denen noch reichlicher Amylazeen zugeführt wurden. So mag es sich erklären, daß ich ebenso wie andere, an Diabetikern, die bereits diätetisch behandelt wurden, trotz großer Zuckerausscheidung ähnliche große Differenzen zwischen Polarisation und Titrage nicht feststellen konnte.

Es ist von Interesse, daran zu erinnern, daß auch in dem Falle von Czapek-Zimmer mit großer Lävuloseausscheidung diese rasch

1) Herrn Primararzt Dr. Kovacs, der mir diesen Fall zur Beobachtung gütig überließ, sage ich hierfür meinen besten Dank.

2) Bei der sehr geringen Differenz zwischen Polarisations- und Titrationswert gründet sich der Lävulosenachweis hier wesentlich auf den positiven Ausfall der sehr empfindlichen Seliwanoffschen Farbenreaktion, ist also gewiß nicht einwandsfrei erbracht. Vorerst ist diese Reaktion auch den Ketosäuren eigentümlich (Neuberg). Doch habe ich mich davon überzeugt, daß die für unseren Fall am ehesten in Betracht kommende Azetessigsäure die Reaktion nicht gibt. Wenigstens vermißte ich sie in zahlreichen Harnen mit starker Gerhardtscher Reaktion.

sank, als die Amylazeenzufuhr eingeschränkt wurde, obwohl noch immer bedeutende Dextrosemengen ausgeschieden wurden. Zu diesem Falle sind demnach die Beobachtungen von Rosin und Laband und meine beiden eigenen erwähnten von Lävuloseausscheidung bei Diabetikern am ehesten direkt in Beziehung zu bringen, während den Fällen von reiner (isolierter) Lävuloseausscheidung sicher eine gesonderte Stellung eingeräumt werden muß.

Angesichts der noch immer geringen Zahl von klinischen Beobachtungen von spontaner Lävulosurie wird der Versuch einer pathogenetischen Erklärung dieser Stoffwechselstörung mit aller Vorsicht aufzunehmen sein.

Vorerst drängt sich die Frage auf, ob das Auftreten von Lävulose im Harne Stoffwechselvorgängen seinen Ursprung verdankt, die von denen im normalen Organismus prinzipiell verschieden sind, oder ob es sich dabei bloß um quantitative Abänderungen einer Funktion handelt, die auch dem normalen Organismus zukommt. In weiterer Betrachtung ist die Frage zu stellen, ob die Lävulose des Harns durch Bildung des Ketonzuckers im Organismus verursacht wird, oder ob es sich dabei bloß um Lävulose handelt, die dem Organismus von außen zugeführt und nicht zersetzt wurde. Nimmt man weiterhin eine Neubildung von Lävulose im Tierkörper an, so ist zu erwägen, ob Lävulosurie einer erhöhten Produktion des Zuckers oder seiner herabgesetzten Verwertung zuzuschreiben ist.

Über das Verhalten des normalen Organismus gegenüber von außen eingeführter Lävulose wurden im Laufe der letzten Jahre reichlichere Erfahrungen gesammelt, die geeignet sind, den Erwägungen über das Verhalten des kranken Organismus festeren Boden zu geben.

Es war in diese Frage dadurch einige Verwirrung gekommen, daß die Versuche bis vor kurzem an Diabetikern angestellt wurden. Bei diesen fand Külz[1]) bekanntlich eine weitgehende relative Toleranz für Lävulose, verglichen mit ihrem Verhalten gegen Dextrose und Amylum. Weitere Versuche von Socin[2]) und anderen ergaben wohl ein ähnliches Resultat, aber mit der Modifikation, daß der Diabetiker auf größere und länger dauernde Lävulosezufuhr mit Dextroseausscheidung antwortet. Freilich ist es unrichtig, wenn gesagt wird, daß der Diabetiker nach Lävulosezufuhr ausschließlich Dextrose

1) Beiträge zur Pathol. und Ther. des Diab. mellit.

2) Socin, Lävulose und Milchzucker bei Diabetes. Inaug.-Diss. Straßburg 1894.



ausscheidet. Sachs[1]) erwähnt schon zwei Fälle von anscheinend unkompliziertem Diabetes, wo sich nach Darreichung von 100 g Lävulose diese selbst neben Dextrose im Harne fand. Ich selbst verfüge über eine ganze Reihe analoger Befunde an Diabetikern. Hier nur ein Beispiel.

G. K., 57 Jahre alt, mittelschwer, derzeit zuckerfrei, ohne nachweisbare Organveränderung, nach 100 g Satrapsirup (=90 g Lävulose), erfolgt keine Zuckerauscheidung. Nach 150 g Satrap (= 135 Lävulose) 4 Stunden nach der Eingabe 110 ccm vom spezifischen Gewicht 1030; Polarisation: 0, Titration 1,41, Seliwanoff stark positiv. Nach dem Vergären Polarisation: — 0,1, Reduktion fehlt. Daraus berechnet sich über 0,9 Proz. Dextrose und 0,5 Proz. Lävulose.

Immerhin ist daran festzuhalten, daß der Diabetiker Lävulose relativ gut verträgt und daß er charakteristischerweise nach übergroßen Gaben dieses Zuckers vornehmlich Dextrose ausscheidet.

Ich habe an einem anderen Orte gezeigt[2]), wie gerade dieses Verhalten geeignet ist, eine alimentäre Glykosurie als echt diabetisch zu charakterisieren, da es nur in jenen Fällen beobachtet wurde, deren Beziehung zum Diabetes klinisch feststeht (Akromegalie, Fettsucht usw.).

Es geht aber nicht an, die an Diabetikern gewonnenen Erfahrungen ohne weiteres auf das normale Individuum zu übertragen und auch diesem eine höhere Toleranz für Lävulose zuzuschreiben. Versuche am Menschen sind, abgesehen von anderen theoretischen Bedenken gegen den Begriff der „Assimilationsgrenze“ Hofmeisters, darum mit Lävulose doppelt erschwert, weil dieser Zucker in der Dosis, die beim normalen Menschen angewendet werden müßte, leicht Durchfall erzeugt, wodurch das Resultat getrübt wird. Nun fand zwar Strauß[1]) in seinen Versuchen über alimentäre Glykosurie, daß Lävulose in seinen Fällen relativ gut verwertet wurde. Diese Versuche sind aber für die Feststellung der Verhältnisse am Normalen nicht heranzuziehen, weil seine Versuchspersonen zu alimentärer Glykosurie „disponiert“ waren. Einige von ihnen zeigten sogar schon nach Amylazeenzufuhr Zuckerausscheidung. Diese Fälle entsprechen demnach dem Verhalten diabetischer Individuen.

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXVIII. 1899, Bd. XLI. 1900. — Über das Verhalten der Lävulose im Stoffwechsel“. Inaug.-Diss. Leipzig 1900.

2) „Über einige ursächliche Bedingungen für das Zustandekommen der alimentären Glykosurie (e saccharo). Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 30.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1898. Nr. 18.

Dagegen sah A. Voit[1]) nach subkutaner Injektion beim gesunden Menschen Lävulose leichter zur Ausscheidung kommen. Desgleichen fiel Hans Sachs (l. c.) auf, daß seine normalen Frösche — gleichfalls bei subkutaner Injektion Lävulose leichter als Dextrose ausschieden. Völlig beweisend für eine ziemlich weitgehende Intoleranz des normalen Organismus gegenüber der Lävulose sind indessen meine eigenen Versuche am Hunde über alimentäre Glykosurie bei Einführung des Zuckers per os (l. c.). In meinen gerade rücksichtlich dieses Punktes ungemein zahlreichen Versuchen ergab sich mit absoluter Sicherheit, daß Lävulose ausnahmslos bedeutend schlechter vertragen wurde als Dextrose. Meine Versuche erschienen mir um so beweiskräftiger, als ich geringe Toleranz gegenüber der Lävulose auch bei jenen Hunden fand, denen der Ductus thoracicus vorher unterbunden wurde, so daß eine einfache Überschwemmung des Organismus mit Lävulose auf dem Wege der Lymphbahnen hier ausgeschlossen ist. Bei der prinzipiellen Wichtigkeit dieser Versuche für die Beurteilung des Lävulosediabetes sei es gestattet, auch an dieser Stelle einen der Versuche kurz anzugeben.

Brauner Bastard, 6200 g schwer.

Nach 50 g Dextrose (6. Januar 1902) 0,2 g Zucker, nach 70 g (4. Januar) 0,5 g, nach 27 g Lävulose (8. Januar) 2 Proz. Lävulose (0,8 g).

Am 15. Januar wird der Ductus thoracicus unterbunden.

Am 3. Februar nach 70 g Dextrose kein Zucker.

Am 5. Februar nach 27 g Lävulose 1,4 g Lävulose ausgeschieden.

Demnach kann an der Tatsache, daß der normale Hund Lävulose auch bei der Verabreichung per os schlecht verwertet, nicht gezweifelt werden. Bei der Verwandtschaft der Tiergattung mit dem Menschen liegt es um so näher, auch bei diesem ein gleiches Verhalten anzunehmen, als die Erfahrungen von Sachs am Frosche mit denen am Säugetiere übereinstimmen.

Erwähnt muß noch werden, daß die Toleranzgröße für Lävulose beim Hunde dem Körpergewichte durchaus nicht direkt proportional gefunden wurde, sondern daß hier recht bedeutende individuelle Schwankungen festzustellen waren.

Halten wir die Tatsache fest, daß Lävulose einen dem normalen Organismus relativ fremden und schwer assimilierbaren Nahrungsbestandteil darstellt, so gelingt es unschwer, die spontane

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd LVIII. 1897.

Lävulosurie wenigstens in dem von mir beschriebenen Falle zu erklären. Seine Bedeutung scheint mir eben darin gelegen, daß er die Brücke für das Verständnis der übrigen bekannt gewordenen Fälle abgeben kann. Das relative Unvermögen schon des normalen Organismus, Lävulose zu verwerten, tritt hier offenbar in besonders hohem Maße zutage. Darum wird schon von 90 g eingeführter Lävulose ein sehr beträchtlicher Anteil unverändert ausgeschieden. Dieses Verhalten wird noch deutlicher, wenn dem Organismus neben Lävulose noch ein anderer ihm adäquater Zucker reichlich angeboten wird (Saccharoseversuch).

Ich wende mich nun zu der Frage, ob alimentäre Zufuhr von Lävulose für sich allein die Fälle von Lävulosediabetes vollends erklärt. Am 1. Tage der Beobachtung hatte meine Patientin Fruchtsäfte genossen; darum ist es denkbar, daß die Lävuloseausscheidung von 0,6 Proz. alimentär verursacht wurde; schwerer fällt diese Annahme für die Lävuloseausscheidung von 1,4 gm am 7. Juni; an diesem Tage hatte sie Fleisch, Käse, Eier und Milch erhalten. Berücksichtigt man, daß sie auch von 50 g als Saccharose eingeführter Lävulose noch immer 75 Proz. assimilierte, so ist schwer anzunehmen, daß der ausgeschiedene Zucker an jenem Tage direkt aus der Nahrung herstammte. Sehen wir endlich, daß auch um 10 Uhr morgens nach einem bloß aus ungezuckerter Milch und Weißbrot bestehenden Frühstücke regelmäßig Lävulose ausgeschieden wurde, so ergibt sich, daß das relative Unvermögen der Patientin, von außen eingeführte Lävulose zu verwerten, nicht ausreicht, den Fall zu erklären. Vielmehr muß angenommen werden, daß im Organismus selbst Lävulose gebildet wurde.

Diese Erwägungen sind in noch höherem Maße gegenüber den Beobachtungen von Rosin und Laband, von May am Platze. Denn hier wurde nach 100 g eingeführter Fruktose überhaupt keine Vermehrung des Harnzuckers gefunden. Darum wird trotz des Fehlens genauerer Angaben über die Diät geschlossen, daß der Zucker im Harne nicht von außen zugeführter Fruktose seinen Ursprung verdankte.

In den Fällen Külz-Seegen und Czapek-Zimmer fehlen leider gleichfalls genauere diätetische Angaben für die Beurteilung der Menge von Fruktose, die mit der Nahrung eingeführt wurde. Doch ist die Lävuloseausscheidung im Falle Czapek und Zimmer so bedeutend, daß es schon darum nicht angeht, direkten alimentären Einfluß anzunehmen. Was nun die von Rosin und Laband allgemeiner bei Diabetikern beobachtete Lävulosurie betrifft, so war die

ausgeschiedene Lävulosemenge hier freilich gering, könnte also durch Lävulosezufuhr von außen a priori gedeckt erscheinen. Der Annahme dieses Ursprungs widersprechen aber unsere sonstigen Erfahrungen über die gute Verträglichkeit der von außen eingeführten Lävulose bei Diabetikern. Zudem gelang es in meinem analogen Falle (Hr.) nicht, durch Zufuhr von 100 g Lävulose, die Lävuloseausscheidung wesentlich zu steigern.

So kommen wir zu dem Schlusse, daß alimentäre Einflüsse llaein nicht ausreichen, um die bisher bekannten Fälle von Lävulosurie zu erklären, daß wir zu ihrer Erklärung vielmehr auf die Neubildung der Lävulose im Tierkörper zurückgreifen müssen.

Nun ist die Frage zu erörtern, ob Bildung von Lävulose eine auch dem normalen Organismus zukommende Funktion ist, oder ob es sich dabei um ein Ereignis handelt, das bloß den Fällen von Lävulosurie eigentümlich ist. Leider sind unsere Erfahrungen über diesen Punkt recht gering.

Die Möglichkeit einer solchen Lävulosebildung ist wohl gegeben, Dextrose ist ja in Blut und Geweben reichlich vorhanden, dazu schwach alkalische Reaktion, also jene Bedingungen, unter denen Lobry de Bruyn[1]) und andere schon in der Kälte den Übergang von Dextrose in Lävulose in vitro beobachteten. Auch der direkte Nachweis von Lävulose in pathologischen Flüssigkeiten, der von Pickhardt[2]) und von Neuberg und Strauß[3]) geführt wurde, könnte für die Bildung von Lävulose im Tierkörper sprechen. Zumeist war den Patienten freilich vorher Lävulose in größerer Menge verabreicht worden. Doch fanden sie Neuberg und Strauß auch im Pleuraexsudate eines Kranken, der vorher keine Lävulose erhalten hatte. Ich selbst fand kürzlich positive Seliwanoffsche Reaktion bei Ascites chylosus. Diesen Befunden fehlt indessen absolute Beweiskraft. Denn einmal könnte es sich bei der ziemlichen Verbreitung der Lävulose in unseren Nahrungsmitteln auch hier um alimentäre Einflüsse handeln. Vor allem aber ist bei dem leichten Ubergange von Dextrose in Lävulose das Entstehen letzteren Zuckers während der Verarbeitung nicht mit Sicherheit auszuschließen. So erhielt ich gelegentlich von Blutzuckerbestimmungen nach Abeles häufig Lävulose, wofür, wie ich mich überzeugte, zu langes Abdampfen der alkoholisch-wässrigen Flüssigkeit in saurer Lösung bei Gegenwart von Natrium-

1) Chem. Zentralblatt. 1896.

2) Zeitschr. f. phys. Chemie. 1892, Berliner klin. Wochenschr. 1897. S. 43.

3) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XXXVI.

azetat verantwortlich zu machen war. Neuberg und Strauß haben allerdings bei niedriger Temperatur — im Vakuum — abgedampft. Trotzdem wird wohl die Möglichkeit einer nachträglichen Lävulosebildung — während des Verarbeitens — auch hier zugegeben werden müssen.

Dagegen scheint mir die Betrachtung des von mir beobachteten Falles von Lävulosurie zu dem allerdings indirekt gewonnenen Wahrscheinlichkeitsschlusse zu führen, daß auch der normale Organismus Lävulose bildet.

In diesem Falle wurde eine besonders niedrige Toleranz gegen von außen eingeführte Lävulose — also Minderverbrauch dieses Zuckers — mit Sicherheit nachgewiesen. Diese Stoffwechselanomalie genügt für sich allein, die Lävuloseausscheidung auch bei fehlender Lävulosezufuhr zu erklären, soferne angenommen wird, daß schon in der Norm Lävulose im Tierkörper gebildet wird. Diese wird dann ebensowenig verwertet wie bei der Einfuhr von außen und darum ausgeschieden. Wird dagegen die Bildung von Lävulose als normaler Stoffwechselvorgang nicht zugestanden, so müßte zur Erklärung des Falles neben dem sicher nachgewiesenen Minderverbrauch von Lävulose noch außerdem Bildung von Lävulose als eine zweite ihm eigentümliche Stoffwechselanomalie angenommen werden. Die Annahme zweier verschiedener Stoffwechselstörungen zur Erklärung der schließlich zustande kommenden Lävulosurie ist aber gezwungen. Sie begegnet um so größerer Schwierigkeit, als wir auch bei der Erforschung des Dextrosediabetes stets neue Beweise dafür erhalten, daß Minderverbrauch von Zucker völlig ausreicht, alle Beobachtungen zu erklären, ohne daß man genötigt wäre, auf eine Mehrproduktion von Zucker — wenigstens nicht als primäre Stoffwechselstörung — zurückzugreifen [1]).

Über den Ort der Bildung von Lävulose können wir uns freilich bloß ganz allgemeine Vorstellungen bilden. Sicher stammt sie nicht aus dem Leberglykogen, da aus diesem bloß Dextrose entstehen kann. Man könnte noch entfernt daran denken, daß in den Fällen von Lävulosediabetes eine so tiefgreifende Modifikation des Zuckerstoffwechsels stattfindet, daß er sich ausschließlich auf dem Gebiete der Lävulose bewegen würde, so daß auch in der Leber statt des normalen Glykogens ein linksdrehendes Polymerisationsprodukt gebildet würde. Eine solche Erklärung paßt aber nicht für die Fälle mit gleichzeitiger Dextroseausscheidung und wird

1) Naunyn, Der Diabetes melitus. Wien 1898.

für meinen Fall durch den Ausfall des Phloridzinversuches völlig widerlegt.

Daß Lävulose diesseits der Leber, also im Darmkanale, gebildet wird und Lävulosurie verursacht, läßt sich vor allem schon darum nicht annehmen, weil ein solcher Entstehungsmodus im gleichen Sinne wirken müßte, wie alimentäre Einflüsse; solche wurden aber in einer Reihe der Beobachtungen vermißt.

So bleibt bloß übrig, daß die Lävulose jenseits der Leber, im Blute und in Geweben, aus Dextrose entsteht, wo durch oxydative Vorgänge bei schwach alkalischer Reaktion gewiß günstige chemische Bedingungen für ihre Bildung gegeben sind.

Wird Lävulosebildung im Organismus aber als ein Stoffwechselvorgang angenommen, der sich schon in der Norm abspielt, so erklären sich alle beobachteten Fälle von Lävulosurie ohne Zwang. Bei allen handelt es sich bloß um eine Herabsetzung der auch schon in der Norm geringen und individuell verschiedenen Fähigkeit des Organismus, Lävulose zu verwerten. Daß in einer Reihe dieser Fälle die Störung gegenüber von außen zugeführter Lävulose nicht ohne weiteres manifest wird, darf nicht befremden. Das verschiedene Verhalten der Fälle nach dieser Richtung entspricht verschiedenen Graden der Störung. Bei schwerer Störung wird schon der per os eingeführte Zucker nicht verwertet, bei geringerer bloß der in den Geweben gebildete. Denn es ist klar, daß der Zucker im Darme günstigere Verwertungsbedingungen vorfindet, weil er die Leber auf dem Wege der Pfortader direkt passiert und dort als Glykogen aufgespeichert werden kann. Dagegen gelangt die im Körper entstehende Lävulose höchstens durch die Leberarterie, also in geringerem Ausmaße, zur Leber, ist demnach rücksichtlich ihrer Verwertung wesentlich auf Oxydation durch die Körperzellen angewiesen, um so mehr, als Hans Sachs nachwies, daß in den Muskeln eine Bildung von Glykogen aus Lävulose nicht stattfindet.

Anders mögen die Verhältnisse bei den Fällen von Dextrosediabetes mit Lävulosurie liegen, die nach Rosin und Labands sowie meinen eigenen Erfahrungen anscheinend nicht allzu selten sind. Auch zu ihrer Erklärung könnte man mit der Annahme ausreichen, daß auch hier die in der Norm gebildete Lävulose nicht verwertet wird. Doch ist es auf Grund der mehrfach berührten Erfahrungen über den Übergang von Dextrose in Lävulose in vitro durchaus wahrscheinlich, daß ein solcher Übergang bei Überschwemmung des Bluts mit Dextrose in erhöhtem Maße stattfindet, so daß für diese Fälle eine Mehrproduktion von Lävulose als

Ursache ihrer Ausscheidung wenigstens a priori anzunehmen ist. Dafür spricht vor allem die Erfahrung, daß bei Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr die Lävulose aus dem Harne verschwindet. Daß solche Diabetiker gelegentlich noch größere Mengen von Lävulose per os einnehmen können, ohne den Zucker auszuscheiden, bedeutet keinen Widerspruch. Denn einmal könnten die im Organismus gebildeten Lävulosemengen recht groß sein, also schon durch dieses Moment zur Ausscheidung disponieren. Dann fehlt aber auch hier die direkte Aufstapelung zu Glykogen in der Leber, weil eine solche Mehrproduktion von Lävulose gleichfalls jenseits der Leber ihren Sitz hätte.

Werden schließlich, wie in dem Falle von Czapek-Zimmer, ganz besonders große Lävulosemengen neben Dextrose ausgeschieden, so handelt es sich wohl darum, daß einmal Lävulose reichlich gebildet wurde, daß aber gleichzeitig eine hochgradige Störung des Vermögens besteht, gerade diesen Zucker zu verwerten.

Rücksichtlich der Art dieser Störung und ihres Sitzes, sind wir freilich auf bloße Vermutungen angewiesen, um so mehr als Sektionsbefunde bisher nicht vorliegen. Bekanntlich schrieben Strauß[1]) und Sachs (l. c.) der Leber eine besonders wichtige Rolle für die Verwertung der Lävulose zu. Dafür sprachen die Ergebnisse der bereits erwähnten Versuche an entleberten Fröschen, sowie ihre Erfahrungen an Leberkranken, bei denen besonders leicht Lävulosurie zu erzeugen war. Ich konnte letztere Beobachtungen bestätigen (l. c.) doch schien es mir nicht richtig, wenn die am entleberten Frosche gewonnenen Erfahrungen auf den leberkranken Menschen im Sinne eines spezifischen Verhaltens gegenüber der Lävulose übertragen werden. Denn nach Unterbindung des Ductus choledochus beim Hunde fand ich häufig genug die Verwertung von Dextrose und von Lävulose in gleichem Maße gestört und glaube, daß Lävulosurie bei ihm und ebenso beim leberkranken Menschen darum leichter zu erzeugen ist als Dextrosurie, weil die Assimilationsfähigkeit des Organismus gegenüber Lävulose schon in der Norm recht niedrig ist. Für unsere Fälle von Lävulosediabetes und von Lävulosurie bei Diabetes ist eine anatomische Veränderung der Leber aber schon darum nicht erklärend heranzuziehen, da in keinem der Fälle solche Veränderungen während des Lebens nachweisbar waren.

Damit soll natürlich nicht gesagt werden, daß sich der Vor-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 44 u. 45.

gang mangelhafter Lävuloseverwertung nicht in der Leber abspielt. Vielmehr ist es durchaus wahrscheinlich, daß die Störung in letzter Linie darin ihren Ausdruck findet, daß Lävulose in der Leber nicht zu Glykogen aufgestapelt werden kann. Aber die ursächliche Störung braucht darum nicht in der Leber gelegen zu sein. So ist es denkbar, daß in irgendeinem anderen drüsigen Organe die Lävulose in der Norm Eigenschaften erhält, durch die sie zur Aufstapelung zu Glykogen erst tauglich gemacht wird und daß bei pathologisehen Veränderungen in dem Organe diese für die Verwertung der Lävulose notwendige Modifizierung ausbleibt. Ebenso wäre es denkbar, daß die Lävulose erst in pathologischen Fällen in irgendeinem Organe Veränderungen erfährt, die ihre Aufspeicherung als Glykogen verhindern [1]). Alle ähnlichen Erwägungen sind aber in gleicher Weise gegenüber dem Dextrosediabetes am Platze, bei dem die letzte Ursache der Störung im Pankreas zu suchen ist, während gleichwohl Naunyns zwingende Überlegungen dazu führen, die Leber als den Ort zu bezeichnen, an welchem sich die Störung im Zuckerstoffwechsel durch mangelhafte Glykogenbildung vorerst abspielt.

Auf der anderen Seite ist die Möglichkeit zu erwägen, ob nicht ein wesentlicher Anteil der Lävulose in der Norm durch oxydative Tätigkeit der Gewebezellen verbraucht wird. Aus der beschränkten Fähigkeit der Zellen, den Zucker direkt anzugreifen, würde sich dann die festgestellte geringe Toleranz schon des normalen Organismus gegenüber Lävulose erklären, eine pathologische Beeinträchtigung dieser Zelltätigkeit könnte Lävulosurie verursachen. Daß Lävulose auch in der Zelle direkt verbrannt wird, ist wohl wahrscheinlich. Doch dürfte dieser Modus der Lävuloseverwertung nach den wiederholt erwähnten Versuchen von Hans Sachs am entleberten Frosche gegenüber der Aufstapelung von Lävulose zu Glykogen in der Leber stark in den Hintergrund treten. So liegt es

1) Blum (Verhandl. des Kongr. f. inn. Med. 1899. Porges, Berliner klin. Wochenschr. 1900. S. 300) fand bei einem mit Thyreoidea vergifteten Hunde nach Darreichung von 80 g Rohrzucker Lävuloseausscheidung, während der gleiche Hund vor der Thyreoideafütterung die gleiche Rohrzuckermenge völlig assimiliert hatte. Angesichts dieses Versuches darf hervorgehoben werden, daß mein eigener Fall von Lävulosurie ein chlorotisches Mädchen, zwei andere (Külz-Seegen und Rosin-Laband) Frauen nahe dem Klimakterium betrafen, also mit Zuständen zusammenfielen, denen gewisse Beziehungen zur Thyreoidea zukommen. Dagegen sah ich in zwei Fällen von Morbus Basedowii nach Darreichung von 100 g Lävulose keine Lävulosurie auftreten. Doch boten diese beiden Fälle während des Versuches keine stürmischen Erscheinungen.



näher, die Störung des Lävuloseverbrauches, wie geschehen, vorerst in einer gestörten Aufstapelung zu Leberglykogen zu suchen.

Was nun die klinische Wertigkeit des Lävulosediabetes betrifft, so erscheint es nach den gewonnenen Erfahrungen durchaus gerechtfertigt, wenn dieser Stoffwechselstörung gegenüber dem Dextrosediabetes eine gesonderte Stellung zugewiesen wird. Freilich kann sie auch einmal zu einem Dextrosediabetes hinzutreten. Ihre Wichtigkeit ist aber dem Diabetes ipso verbo gegenüber gering. Denn einmal spielt die Lävulose in unseren Nahrungsmitteln eine untergeordnete Rolle. Nun haben wir Lävulosebildung im Organismus allerdings als normalen Stoffwechselvorgang angesehen. Dieser Vorgang dürfte sich aber doch innerhalb recht bescheidener Grenzen abspielen, so daß auch hochgradige Störung des Lävuloseverbrauches eine ernstliche Beeinträchtigung der Ernährung und damit der Lebensvorgänge nicht nach sich ziehen wird. Außerdem fehlt dem Lävulosediabetes anscheinend die dem Dextrosediabetes eigene Tendenz zur Progression. Der Zustand ist häufig ein vorübergehender und therapeutisch durch Einschränkung der Kohlenhydrate leicht zu beeinflussen. So wird auch dort, wo namhafte Lävulosurie einen Dextrosediabetes begleitet, dieser allein für die Prognose des Falles den Ausschlag geben.

XIV.

Aus der Kinderklinik, dem pathologischen, pharmakologischen und physiologischen Institut zu Heidelberg.

Über einen Fall von akuter Degeneration des Leberparenchyms.

Von

Franz Soetbeer.

Unter Mitarbeit von Otto Cohnheim, Edgar Gierke, Martin Jacoby, Jussuf Ibrahim und Hermann Steudel.

Im November 1901 wurde ein schwer komatöser Patient in die Kinderklinik eingewiesen. Anamnese und Symptome wiesen auf akute Erkrankung der Leber hin. Die Untersuchung des Harns auf Ammoniak nach Nencki[1]) ergab nach 5 Stunden brauchbare Ammoniakwerte, die klar für die Vermehrung des NH_3 im Vergleich zum Gesamtstickstoff sprachen; man konnte also annehmen, daß eine intensivere Säuerung des Organismus wahrscheinlich war und richtete den Versuchsplan mit Rücksicht auf die gefundene Tatsache ein.

Es war ganz gleichgültig, welche klinische oder anatomische Diagnose später gestellt wurde, es mußte sofort die umfassende Beobachtung einsetzen, um nicht später Lücken des Materials bedauern zu müssen.

Um die rasche Beobachtung und die Sicherheit der Resultate, die mit der Erfahrung des Beobachters wächst, nicht zu gefährden, taten wir uns zusammen, und jeder von uns untersuchte das ihm methodisch nach seiner früheren Arbeitsrichtung am besten liegende Gebiet.

Die Krankheit endete letal, und wir geben in folgendem das Erschaute wieder. Als Grundlage für unsere Darstellung haben wir den anatomischen Bericht anzusehen, denn dieser allein gibt uns mit Sicherheit die Lokalisation, die Intensität und den Umfang der Erkrankung an.

1) Nencki und Zaleski, dieses Archiv. Bd. XXXVI. S. 385.

Die Natur unseres Falles ist leider dunkel geblieben, und auch sonst sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen nicht derart ausgefallen, daß sie eine Erweiterung unseres Wissens bringen. Doch glauben wir, daß der Untersuchungsplan für ähnliche klinische Vorkommnisse vorbildlich sein kann, und deshalb übergeben wir ihn der Öffentlichkeit.

Anatomische Untersuchung (Gierke).

Dem Sektionsprotokolle (Dr. Fischler) entnehme ich folgenden Auszug: ziemlich großes Kind mit starkem Hydrops (Gesicht, Rücken, Skrotum, Beine, Arme), ziemlich starker Ikterus der Haut und der sichtbaren Schleimhäute.

In der freien Peritonealhöhle ca. 1200 ccm eines mit Fibrinflocken untermischten, leicht gelben Ergusses. Starke Blähung des Magens und des Kolon; die Leber ist unter dem Rippenbogen verschwunden. Im kleinen Becken sind die etwas injizierten Dämme geringgradig durch Fibrinflocken verklebt; das Netz ist sulzig, Mesenterialdrüsen nicht vergrößert.

Blut bräunlichrot, langsam gerinnend. Unter dem Epikard einige kleine Hämorrhagien. Herzmuskelfleisch blaß, gut kontrahiert; an Herzklappen und Endokard kein auffälliger Befund.

Beiderseits, besonders links, Pleuraadhäsionen und subpleurale Hämorrhagien. In beiden Unterlappen zum Teil konfluierende broncho pneumonische Herde.

Milz etwas vergrößert; auf dem Durchschnitt mit deutlicher Follikelzeichnung und braunroter Pulpa.

Die Leber ist stark verkleinert, von grüngelber Farbe, mit höckerigen Veränderungen auf ihrer Oberfläche, die von Linsen- bis Haselnußgröße schwanken und den linken Lappen bedeutend mehr betreffen als den rechten. Der Lobus caudatus ist relativ groß gegen die andern und von grasgrüner Farbe. Die Konsistenz der Leber ist derb, es fällt Vermehrung des Bindegewebes schon makroskopisch auf, namentlich auf dem Durchschnitt. Gerade hier zeigt sich eine sehr verschiedene Verteilung der derben Bindegewebswucherung auf die einzelnen Lappen und da wieder auf die nicht als Knoten und Höcker imponierenden Teile. Der Lobus caudatus ist offenbar am wenigsten verändert, nicht derb, mit zentroacinärer, weißlicher Zeichnung und hochgradigem Ikterus, der sich überhaupt scharf an die Leberparenchymreste, welche durch die Knoten und Höcker repräsentiert werden, auch in der übrigen Leber hält. Die Porta hepatis bietet keine Veränderungen dar. Die Gallenblase ist ziemlich stark gefüllt, etwas dickwandig und enthält zähflüssige, helle Galle. Die großen Gallenwege bieten keine Besonderheiten.

Die Nieren etwas vergrößert, die Kapsel leicht abziehbar; Nierenoberfläche glatt und spiegelnd. Auf dem Durchschnitt Mark und Rinde regelmäßig abgegrenzt, die Papillenspitzen von gelber, fettiger Farbe; die Rinde etwas getrübt.

Gehirnsubstanz sehr ödematös. Windungen völlig glattgedrückt, Furchen fast ganz verstrichen.

Nach dem makroskopischen Befunde wurde folgende anatomische Diagnose gestellt: Hochgradige Cirrhosis hepatis (toxica?), Bronchopneumonien in beiden Unterlappen. Pleuritis adhaesiva duplex. Hämorrhagien in Perikard und Pleuren. Gehirnödem. Hydrops anasarca und Aszites. Trübung der Nierenrinde. Geringer Milztumor. Ikterus.

Die derben Partien der Leber, die sich nach Formolhärtung noch schärfer in weißlicher Farbe gegen die dunkelgrün gewordenen ikterischen Stellen abgrenzen, sind mit einer ganz enormen Bindegewebswucherung umgeben. Wir haben große Partien vor uns, in denen auf den ersten Blick nichts von Lebergewebe zu vermuten ist. Ovale bis spindelförmige große Zellen mit spärlicher Interzellularsubstanz, durchzogen von einem weitmaschigen Kapillarnetze, hier und da leukozytäre Elemente (meist Lymphozyten, seltener polynukleäre und eosinophile Zellen) enthaltend, werden durch schlauchförmig sich durchflechtende Epithelstränge, zum Teil mit deutlichem Lumen, in unregelmäßige, rundliche oder polygonale Gruppen geteilt. Hier und da gelingt es, in diesen Bindegewebsmassen eine ikterische, mit Sudanfärbung isoliert sich stark rötende, typische Leberzelle nachzuweisen. Man kann das hier sich bietende Bild kurz folgendermaßen definieren: Die Acini sind völlig durch Massen jungen Bindegewebes ersetzt, das zwischen sich noch ganz vereinzelte degenerierte Leberzellen einschließt. Die acinöse Struktur kommt dadurch deutlich zum Ausdruck, daß die ganze Peripherie des Acinus von einer Zone starker Gallengangswucherung eingenommen wird. (Über die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen neugebildeten Gallengängen und Leberzellresten vgl. Barbacci, Über Ausgang der akuten Leberatrophie in multiple, knotige Hyperplasie, Zieglers Beiträge, Bd. XXX. Heft 1.) Auf Grund dieser Auffassung werden wir Gefäße, die zwischen diesen gewucherten Gallengängen anzutreffen sind, als dem portalen Systeme zugehörig betrachten, während die in der Mitte der Bindegewebshaufen sich sammelnden Gefäße den Lebervenen entsprechen.

Wenden wir uns nun von diesem einen Extreme, der fast völligen bindegewebigen Umwandlung von Lebersubstanz, dem anderen zu, das sich uns in den weichen ikterischen Knoten bietet: deutliche Acinusstruktur durch die Verschiedenheit der zentroacinären und der peripherischen Zellen scharf markiert, ohne jede Bindegewebsvermehrung, bedingt hier den Aufbau. Unverkennbare Leberzellen setzen den ganzen Acinus zusammen, in den zentralen Zonen ikterisch nur mit Fetttropfen mannigfachster Größe überladen, in den peripheren Zonen trübe geschwollen und nur mit einzelnen Fetttropfen besetzt. Zeichen von lebhafterer Neubildung (Mitosen), wie man sie in Adenomknoten findet, sind nicht vorhanden. Zwischen den Leberzellen fallen häufig erweiterte, mit dunkelgrünem Inhalt gefüllte Gallenkapillaren auf. Die Vena centralis ist meist deutlich ausgeprägt, weder um sie, noch um die Pfortaderäste ist Bindegewebswucherung nachweisbar.

Zwischen diesen so völlig verschiedenen Partien ist es nun nicht schwierig, Übergänge zu finden, da die Grenze der parenchymatösen, knotenförmigen gegen die bindegewebigen Stellen keine ganz scharfe ist. Dort sehen wir dann in verschiedener Abstufung interacinäre Gallengangs-

wucherung und intraacinäre Bindegewebsneubildung mit Schwund und Degeneration der spezifischen Leberzellen einhergehen.

Die Nieren, die auch schon makroskopisch Trübung der Rinde aufwiesen, lassen mikroskopische Trübung und Schwellung der Epithelien, wenn auch im bescheidenen Maße, nicht vermissen. Dazu finden sich die Epithelien sowohl beider Arten von gewundenen wie der geraden Harnkanälchen ziemlich allgemein mit deutlich granulärem Fett erfüllt. In dem einen oder anderen Harnkanälchen findet sich auch einmal ein hyaliner oder leicht gekörnter Zylinder. Stärkere desquamative oder interstitielle Prozesse fehlen.

Die Milz bietet auch mikroskopisch follikuläre Hyperplasie; in dem in fast jedem Malpighischen Körperchen deutlich ausgeprägten Keimzentrum sind Mitosen spärlich vorhanden, dagegen fallen auf zwischen den lichten Zellen intensiv mit Hämatoxylin gefärbte, unregelmäßige, kleine Gebilde, die wohl nur als Kernfragmente gedeutet werden können.

In den Lungen finden sich leukozytäre Broncho-Pneumonien mit Hyperämie, keine Bindegewebsvermehrung.

Wenn wir die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung kurz zusammenfassen, so finden wir in der Leber einen Prozeß, der einerseits Knoten von typisch acinärem Bau mit starker Trübung, Ikterus und intensiver Fettdegeneration der Leberzellen erzeugt hat, andererseits dazwischen Zonen exzessiver Bindegewebsvermehrung, die zuletzt zu völligem Ersatze des Leberacinus durch Bindegewebe und zu periacinärer Gallengangswucherung geführt hat, hervortreten läßt. Dazu gesellen sich parenchymatöse Prozesse in den Nieren, geringe Veränderungen der Milz und leukozytäre Bronchopneumonien.

Betreffs der Ätiologie ist nicht viel Sicheres auszusagen. Die Erkrankung, die uns bei ausgedehnten interstitiellen Prozessen zuerst in den Sinn kommt — ich meine die Syphilis, bei der ja auch eine parenchymatöse Degeneration durch Toxinwirkung nicht ausgeschlossen erscheint —, erfährt hier jedenfalls weder durch die Krankengeschichte noch durch die sonstigen anatomischen Befunde (die Knochen konnten leider aus äußeren Gründen nicht untersucht werden) eine Stütze.

Andere primär-interstitielle Prozesse kommen noch weniger in Betracht; die verschiedenen Formen der Leberzirrhose bieten nur oberflächliche Ähnlichkeiten, für biliäre Zirrhose, an die der Ikterus und die Gallengangswucherung am ehesten noch denken lassen, liegt gar kein Anhaltspunkt vor, da die Präparation der Gallengänge ihre völlige Wegsamkeit ergab.

Von primär-parenchymatösen Prozessen erinnert in vielem der Ausgang der akuten gelben Leberatrophie, den Ziegler in seinem Lehrbuche beschreibt, an unsern Fall; nur scheint bei letzterem die Verteilung eine unregelmäßigere zu sein. Eine knotige Hyperplasie,

wie sie Barbacci (l. c.) als Ausgang akuter, gelber Leberatrophie beschreibt, deren Knoten aus unregelmäßigen Lobulationen mit Verlust des acinösen Aufbaus bestehen, ist hier nicht vorhanden. Auch multiple Adenome sind auszuschließen (Literatur und Differentialdiagnose vgl. Barbacci, l. c.).

Trotz einiger Unterschiede bietet unser Fall auffallende Ähnlichkeiten mit Veränderungen, wie sie Marchand und Ströbe (ausführliches Referat bei Barbacci, l. c.) nach ausgedehnter parenchymatöser Degeneration beschreiben.

Somit ist es nach dem anatomischen Bilde am wahrscheinlichsten, daß wir die Folgen einer ausgebreiteten toxischen[1]) (Pilzvergiftung?) oder infektiösen (Petrischalen, die bei der Sektion aus der Milz gegossen wurden, blieben steril) Degeneration des Leberparenchyms vor uns haben, wenn auch nicht völlig sicher auszuschließen ist, daß auch eine abgelaufene akute, gelbe Leberatrophie oder selbst die in ihren Erscheinungen so äußerst wandelbare Lues einmal ähnliche Bilder hervorzubringen vermögen.

Über die Ätiologie der Erkrankung hat die anatomische Untersuchung keinen sicheren Aufschluß geben können.

Wir haben die „starke Degeneration des Leberparenchyms" als die anatomische Grundlage unserer weiteren Beobachtungen anzusehen.

Wie äußerte sich die Degeneration des Leberparenchyms im Leben?

Welches Krankheitsbild verursachte sie? Welche Veränderungen des Stoffwechsels waren an den Ausscheidungsprodukten zu beobachten?

Welche Produkte pathologischen Stoffwechsels fanden sich in den Geweben post mortem?

Wie verhielt sich die Leber in bezug auf die Autolyse?

Klinische Beobachtung (Ibrahim).

Als Grundlage des klinischen Bildes geben wir im folgenden einen kurzen Auszug aus der Krankengeschichte.

Kind Heinrich Iser, 4 Jahre alt. Eintritt in die Kinderklinik am 13. November 1901.

Anamnese: Gesunde Eltern. Keine luetische Infektion. Eine gesunde Schwester. Bisherige Erkrankungen: Mit 2 Jahren Lungenentzündung. Vor 5 Wochen Masern.

---

1) Bemerkt mag werden, daß im hiesigen pathol. Institut in den letzten Jahren ein Fall von chronischer Phosphorvergiftung bei einer Geisteskranken beobachtet worden ist, deren Leber in manchen Punkten eine interessante Ähnlichkeit hat. In unserem Falle lag kein Phosphorverdacht vor.

Beginn der Erkrankung vor 14 Tagen: Obstipation. Appetitlosigkeit. Gelbsucht. Lehmige Stühle. Dunkler Urin. In den ersten Tagen der Erkrankung blutiges Erbrechen, jetzt öfters Nasenbluten, nie Blut im Stuhl. Seit 2 Tagen Verschlimmerung: Unruhe, viel Schreien, Benommenheit. Ätiologisch nichts feststellbar, kein Trauma, Vergiftungsmöglichkeit nur für Pilzvergiftung vorhanden.

Status praesens: Leidlicher Ernährungszustand. Sehr schwerer Krankheitseindruck. Starker Ikterus. Hautblutungen, keine Ödeme. Mitunter Nasenbluten. Leichte Bronchitis. Herz ohne Befund.

Puls: verlangsamt, hart, 60—80.

Abdomen: kein Meteorismus, kein Ascites, kein Tumor fühlbar.

Leber: druckempfindlich, rechter Leberlappen hart, glatt, vergrößert, in der Mammillarlinie 1 Querfinger mit dem Rippenbogen palpabel. Dämpfungshöhe 7 cm. — Linker Leberlappen, hart, glatt, eher verkleinert.

Milz: vergrößert 11,5:6,5, weich, palpabel.

Stuhl: gallenarm, keine Parasiteneier.

Urin: sauer, bierbraun. Gmelin pos., Gallensäuren stark pos., Eiweiß und Zucker negativ. Azeton und Azetessigsäure negativ. Kein Leuzin oder Tyrosin.

Mikroskopisch: Ikterisch verfärbte Epithelien und Leukozyten.

Temperatur: subnormal.

Nervensystem: Sopor. Mitunter Schreianfälle und große motorische Unruhe. Normaler Atemtypus. Kein meningealen Erscheinungen. Normaler Augenhintergrund. Alle Reflexe herabgesetzt.

15. November: Stühle immer ganz dünn. Urin: Spur Alb., Azetessigsäure pos. 400 g phys. Kochsalzlösung subkutan.

16. November: Leber wie bisher, Milz 10:7. Verdacht auf beginnenden Aszites. Meteorismus. Auf Santonin kein Askarisabgang. Urin: Alb. stark +, Zucker + (Gärungsprobe). Azeton und Azetessigsäure +. Mikroskopisch: 2 granulierte Zylinder. Blut: Gerinnungsfähigkeit unverändert, rasche Stechapfelbildung. Geringe Leukozytose. Bouillonkulturen bleiben steril. Verhältnis des NH_3 Stickstoffs zum Gesamt-N im frisch durch Katheter entnommenen Urin = 10,9:100.

17. November: Ikterus nimmt ab, Sopor zeitweise geringer — Ödeme der Handrücken und Bauchdecken. Neue Hautblutungen. Meteorismus und deutlicher Aszites. Urin nach Gaben von 6 g Natr. carbon. und 6 g Natr. bicarbon, beständig sauer. Eiweiß nur in Spuren, kein Azeton und Azetessigsäure, Zucker. Reichlich Leuzin.

18. November: 2,5 Natr. bicarb. Urin bleibt sauer. Blut: Gerinnbarkeit gut. Kulturen bleiben steril. Leuzin und Tyrosin. Kein Gallenfarbstoff.

19. November: Ödeme gewachsen. Punktion des Aszites (1100 g). Leber wird nicht palpapel. Dämpfungshöhe 7 cm. — Milz 9:6. 6 g Natr. carbon. Urin bleibt sauer, keine Spur Alb., Azeton und Azetessigsäure, deutlich pos. Fieber: 38,5.

20. November: Bronchitis. Beiderseitige Otititis catarrhalis. Ikterus verschwunden. Erbrechen und Zähneknirschen. Urin: sauer, Azetessigsäure pos., kein Alb., kein Zucker.

21. November: Zerebrale bezw. meningeale Erscheinungen: Pupillen-

differenz, Nackenstarre, Kau- und Saugbewegung. Automatische Arm- und Beinbewegung. Zungendeviation. Große Blutaustritte unter die Haut nach Einwirkung leichter Traumen. Regelmäßige tiefe Atmung.

22. November: Zunahme der Zerebralerscheinungen, kein Augenspiegelbefund. Tiefe Atemzüge in regelmäßiger Abwechslung mit mehreren oberflächlichen. Bronchopneumonische Herde. Leber scheint im Verlauf der letzten Tage kleiner geworden zu sein. Dämpfungshöhe gestern 6 cm, heute 4,5 cm. Urin enthält seit gestern wieder Gallenfarbstoff, Azeton und Azetessigsäure pos. Kein Leuzin nachweisbar.

Exitus um 10 h. 40 m. vormittags.

Fassen wir die gesamten Erscheinungen kurz zusammen, so ergibt sich folgendes Krankheitsbild:

Ein vierjähriger, aus gesunder Familie stammender Knabe erkrankte ohne Fieber an einem Ikterus, der zunächst nur durch blutiges Erbrechen und Neigung zu Nasenbluten sich von einem einfachen katarrhalischen Ikterus unterschied. Dazu gesellte sich am 10. Krankheitstage Benommenheit, motorische Unruhe; der gesamte Krankheitseindruck wurde ein ernster. Am 12. Tage, bei der Aufnahme ins Krankenhaus, wurden multiple Hautblutungen konstatiert, der Sopor hatte zugenommen, ohne daß sonstige zerebrale Erscheinungen bestanden. Es fand sich eine leicht vergrößerte, harte, druckempfindliche Leber, leichte Milzschwellung, kein Aszites.

Der Urin, der täglich auf alle normalen Bestandteile und pathologischen Beimengungen untersucht wurde, enthielt außer Gallenfarbstoff und Gallensäuren nichts Abnormes.

Während der folgenden Tage zeigte die Leber erst keinerlei Änderung, später schien sie sich etwas zu verkleinern, besonders der linke Lappen, die Milz zeigte keine wesentliche Änderung. — Am 16. Krankheitstag stellte sich Aszites ein, zu dem sich am folgenden Tage Ödeme der Handrücken und Bauchdecken, später auch der Beine und des Skrotum gesellten. Lidödeme wurden nicht beobachtet. Der Aszites nahm rasch zu, es wurden 1100 g Aszitesflüssigkeit durch Punktion abgelassen, die sich rasch wieder ersetzten.

Der Ikterus nahm zunächst fast bis zu völligem Verschwinden ab, wurde erst in den letzten Lebenstagen wieder deutlicher; ähnlich verhielt es sich mit dem Gallenfarbstoff im Urin. Der Puls, bei der Aufnahme verlangsamt und hart, wurde später frequent und in der Spannung wechselnd.

Die Temperatur, bei der Aufnahme subnormal, stieg 4 Tage vor dem Tode an und blieb bis zum Tode subfebril.

Nephritische Erscheinungen, die beim Eintritt fehlten, machten

sich schon am nächsten Tage bemerkbar, am übernächsten wurden neben reichlichem Eiweißgehalt im Urin 2 granulierte Zylinder gefunden; in der Folge verschwand das Eiweiß wieder aus dem Urin und trat erst am Todestag wieder in Spuren auf. Zylinder waren nicht mehr vorzufinden. — Die hydropischen Erscheinungen sind nach der Reihenfolge ihres Auftretens und der Schnelligkeit ihres Entstehens bei völligem Mangel nachweisbarer Herzstörungen als nephritische Ödeme zu deuten. Ob die nervösen Reiz- und Lähmungserscheinungen der letzten Lebenstage auf die ödematöse Beschaffenheit der Hirnhäute zu beziehen oder als Symptome endogener Intoxikation zu deuten sind, ist nicht zu entscheiden.

Vom 15. Krankheitstage an wurden Azeton und Azetessigsäure im Urin nachgewiesen. Bis zum Tode blieben sie mit wechselnder Deutlichkeit nachweisbar; nur an einigen Tagen fiel die Reaktion negativ aus. Die saure Reaktion des Urins wurde auch durch Zufuhr von Alkalien in größeren Mengen nicht beeinflußt. Leuzin wurde am 17. und den folgenden Krankheitstagen, Tyrosin in größerer Menge am 18. Tage aus dem Urin dargestellt.

Zucker wurde durch Gärungsprobe im Urin nur einmal nachgewiesen, während Fehlingsche Lösung auch später öfter reduziert wurde. Das Blut des Patienten zeigte bei zwei Untersuchungen normale Gerinnungsfähigkeit.

Die gesamte Krankheitsdauer belief sich auf 23 Tage.

Die Ätiologie des Krankheitsfalles blieb ungeklärt. Die zweimal vorgenommene bakterielle Untersuchung des Blutes ergab negative Resultate.

Alle Vergiftungsmöglichkeiten wurden von uns in Betracht gezogen. Für Phosphor ergab sich gar kein Anhaltspunkt. Der grüne Wandanstrich im elterlichen Hause enthielt nach einer Untersuchung des chemischen Laboratoriums der Universität kein Kupfer oder Arsen.

Die einzige gegebene Möglichkeit war die einer Pilzvergiftung, da nahe dem Hause viele Pilze wuchsen und die Kinder dort oft unbewacht spielten. Ein paar probeweise mitgebrachte Pilze erwiesen sich als ungiftige Arten (Geh.-Rat Pfister). Auch ist die Vergiftung mit Ammanita phalloides, die wohl allein in Betracht kommt, nicht wahrscheinlich.

Es scheint aus dem Sahlischen[1]) Berichte über diese Vergiftung

[1]) Beiträge zur Kenntnis der Schwammvergiftungen. Mitteilungen der naturforschenden Gesellschaft in Bern. 1. Heft. 1885. S. 1—50.

hervorzugehen, daß eine „typische Fettleber“, „wie wir sie z. B. bei akuter Phosphorvergiftung vorfinden“, der charakteristische Leberbefund ist. Außerdem blieb das Blut in der Leiche flüssig, und die Totenstarre blieb aus. Auch diese Symptome wurden von uns nicht beobachtet.

Ferner fehlte bei Sahli der Ikterus und das Eiweiß des Harns, Blutungen wurden nicht beobachtet. Auch die klinischen Symptome sind völlig anders wie das von uns beobachtete Krankheitsbild.

Stoffwechselversuch (Soetbeer).

Man hat schon früher sein Augenmerk auf den ätiologischen Zusammenhang von schweren Lebererkrankungen und Azidose gerichtet. Noorden hat die Belege dafür bis zum Jahre 1893 in seiner Pathologie des Stoffwechsels zusammengestellt.

Die Beobachtungen der Ammoniakmengen bei akuter gelber Atrophie sind nicht sehr zahlreich und keineswegs übereinstimmend.

Besonders die älteren Autoren fanden bei akuter gelber Atrophie kleine NH_3-Werte. Dann finden wir im Jahre 1889 Rosenheim[1]), er untersucht bei 4jährigem Kinde in einem Bruchteil des Tagesharns und findet 4,7 Proz. vom Gesamt-N als NH_3-N. Im Jahre 1891 findet Noorden[2]) in der 24stündigen Harnmenge 10,14 g Stickstoff und 1,84 g NH_3-Stickstoff, das sind 18 Proz. vom Gesamt-N.

Münzer[3]) beobachtete bei akuter, gelber Leberatrophie einmal nur leicht vermehrtes NH_3, aber kurz vor dem Tode bei zwei anderen Fällen derselben Krankheit waren 32,6 Proz. und 70 Proz. von Gesamt-N als NH_3 vorhanden. Nicht in der Tagesmenge sondern in Einzelportionen.

Fränkel[4]) fand NH_3 bis auf das Fünffache des Normalen gestiegen.

Seit Noordens Zusammenfassung 1893 ist außer der oben zitierten Münzerschen Arbeit noch eine Untersuchung von Senator[5]) mit 3 Teilen Vermehrung des NH_3 über die Norm erschienen. P. F. Richter[6]) fand in einem Fall akuter Atrophie 7,1—16 Proz. NH_3, im anderen 7,3—8,7 Proz. NH_3 (bezogen auf den Gesamt-N.)

Seitdem sind noch einige Publikationen über akute, gelbe Leberatrophie, auf die wir unten zurückkommen, erschienen. NH_3 ist nicht bestimmt.

Unser Kranke schied am 16. November, dem 17. Tag der Erkrankung, in frischer Probe von Katheterurin 10,9 Proz. des Gesamt-N als NH_3 aus (die Probe betrug 30 ccm Harn).

Am folgenden Tage gelang es, den Gesamt-Nachtharn von

1) Rosenheim, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. Bd. XV. S. 441.

2) Noorden, Pathol. des Stoffwechsels. S. 292. Badt Diss. Berlin 1891.

3) Münzer, dieses Archiv. 33. S. 164—167.

4) Fränkel, Fall von akuter Leberatrophie. Berliner klin. Wochenschr. 1892. S. 1255.

5) Senator, Charité-Annalen. 23. S. 330—342.

6) P. F. Richter, Berliner klin. Wochenschr. 1896. S. 141.

12 Stunden zu sammeln; er enthielt 0,961 g Stickstoff, davon 0,112 g Stickstoff als Ammoniak, gleich **11,6** Proz.

Am nächsten, dem 19. Krankheitstag, wurde die Gesamtmenge Stickstoff in 24 Stunden bestimmt. Sie betrug 1,24 g bei 170 ccm Gesamtharn, davon waren 0,228 g als NH_3 enthalten, gleich **18,5** Proz. vom Gesamt-N.

Am 19. November betrug die Harnmenge 186 ccm in 24 Stunden, sie enthielt 0,938 g Stickstoff und 0,158 g Stickstoff als Ammoniak, das sind **16,79** Proz. Ammoniak.

Am 20. November enthielt die nur teilweise aufgefangene Menge Harn 1,047 g Stickstoff und 0,135 g Stickstoff als Ammoniak, das sind **13,22** Proz. vom Gesamt-N.

Am 22. November, einen Tag vor dem Tode, gelang es noch einmal, die Gesamtmenge Harn, 200 ccm, aufzufangen. Sie enthielt 2,726 g Stickstoff und 0,347 g Stickstoff als Ammoniak, das sind **12,73** Proz.

Fassen wir die Resultate in einer Tabelle zusammen, so ergibt sich für die drei vollständigen Tage:

Zeit	Ges.-N.	NH_3-N.	NH_3-N in Proz. vom Ges.-N	Eingeführte Alkalimenge
18. November	1,24	0,228	18,5	2,5 Natr. carbon. 3,0 Natr. bicarb.
19. November	0,938	0,158	16,8	3,0 Natr. carbon. 3,0 Natr. bicarb.
22. November	2,726	0,347	12,7	2,0 Natr. carbon.

Wir ersehen aus dieser Tabelle, wie die Ammoniakwerte eine abfallende Tendenz zeigen; ob das der Medikation zuzuschreiben ist, ist wahrscheinlich, aber nicht sicher, es hätten wohl bedeutend größere Alkalidosen ruhig gegeben werden können, als es in Wirklichkeit geschehen ist. So blieb immerhin der prozentuale Gehalt an NH_3 noch sehr hoch, wenn er auch nicht die hohen Zahlen der oben zitierten untersuchten Einzelportionen der akuten gelben Leberatrophie erreichte.

Man hat nun früher verschiedentlich versucht, auf experimentellem Wege die hohen Ammoniakzahlen zu beeinflussen, um so über ihren Ursprung ins Klare zu kommen.

Münzer (l. c.) beobachtete, daß bei Eingabe von Soda das Ammoniak sich von 16,5 auf 6 Proz. herunterdrücken ließ. Weintraud[1]) beobachtete bei Fällen von Leberzirrhose mit Cholämie 7,5 Proz., 8,4 Proz. Ammoniak,

1) Weintraud, dieses Archiv. 31. S. 30.

bei gutartiger Form derselben Krankheit jedoch ganze normale Ammoniakzahlen. Sowohl Münzer wie Weintraud versuchten es, die NH_3-Ausscheidung durch Eingabe von zitronensaurem Ammoniak zu beeinflussen.

Münzer fand keine Zunahme des NH_3 wohl aber Zunahme des Gesamt-N. Dagegen fand Weintraud in den zitierten Untersuchungen, daß 4,886 g Ammoniak die Ammoniakmenge von 8,6—7,9 auf 15,6 Proz. steigen ließ. Die experimentellen Untersuchungen sind noch sehr spärlich, und ein sicherer Schluß läßt sich noch nicht schließen. Man hat andere indirekte Wege eingeschlagen, um die Säuerung nachzuweisen.

Kraus [1]) untersuchte im Jahre 1889 das Blut auf seinen CO_2-Gehalt bei Phosphorvergiftung und fand einen Gehalt des Blutes von 17, 18 Volumenprozenten CO_2 gegen 31, 17—35, 96 Proz. in der Norm. Schon im Jahre 1881 hatte Hans Meyer [2]) an Kaninchen nachgewiesen, daß bei Phosphorvergiftung das Blut 50—80 Proz. seiner Alkaleszens einbüßt, die Methode war dieselbe wie die von Kraus angewandte.

Richters (l. c.) Titration des Blutes, die bei akuter Leberatrophie viel Säure konstatierte, scheint mir nicht beweisend.

Schließlich ging man direkt auf das Ziel los und suchte nach organischen Säuren im Harn. Es gelang mehreren Autoren [3]) Fleischmilchsäure darzustellen, ferner wiesen andere [4]) die Oxymandelsäure nach.

Seit der Noordenschen Zusammenfassung ist von diesen Säuren nichts mehr dargestellt mit Ausnahme eines Falles von Leberzirrhose von Weintraud, die Milchsäure ausschied, die als 0,6 g milchsaures Zink gefunden wurden.

Außerdem finden wir bei Senator in der oben zitierten Untersuchung die Angabe, daß Azeton und Azetessigsäure im Harn bei akuter, gelber Leberatrophie von ihm gefunden sein.

Wir haben nirgends sonst eine ähnliche Angabe gefunden, können aber die Senatorsche Beobachtung durch eine zweite bei unserem Falle von „akuter Degeneration des Leberparenchyms“ bestätigen. Wir fanden starke Gerhardtsche Reaktion und Azeton im Harn, und um das hier gleich zu erwähnen, auch Zucker. (Fehling, Gärung) ein Vorkommnis bei akuter Lebererkrankung, für das wir in der Literatur [5]) 2 Parallelfälle finden konnten.

Und die Wahrscheinlichkeit der Säuerung der Gewebe zu stützen

---

1) Kraus, Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. X. 1—57. 1889.

2) Hans Meyer, Phosphor. Dieses Archiv. Bd. XIV. 1881. S. 335.

3) von Noorden, l. c. S. 294.

4) Derselbe, l. c. S. 298.

5) Naunyn, Diabetes melitus. Wien 1900. S. 39: 1 Fall von akuter gelber Leberatrophie, 1 Fall von Phosphorvergiftung mit Glykosurie. S. 48: Leberdiabetes mit Oxybuttersäure, 3 Fälle mit Eisenchloridreaktion. — Jaksch, Vergiftungen. Wien 1897. S. 148 sah nie Zucker bei Phosphorvergiftung. Von 40 Fällen 8 positive oder „schwachpositive“ Azetonreaktion.

haben wir neben den Ammoniakbestimmungen die Gesamtmenge der vorhandenen Säuren und Basen analysiert.

Die Resultate geben wir in Tabelle II:

Datum	NH_3	Na	K	CaO	MgO	U	P_2O_5	Cl	SO_3
19. November	0,158	0,107	0,027	0,019	0,006	0,096	0,200	0,137	0,1138
22. November	0,347	0,447	0,502	0,089	0,012	0,025	1,038	0,200	0,2102
Äquivalente Natrium.									
19. November	0,259	0,107	0,016	0,016	0,007	0,013	0,097	0,089	0,068
22. November	0,57	0,447	0,296	0,073	0,014	0,034	0,505	0,163	0,121

Die Summe der Basenäquivalente am 19. November betrug 0,404, die der Säuren 0,268. Es müssen also, da der Harn sauer (Lakmus) war, noch mindestens 0,136 g Äquivalente Na als Säuren im Harn enthalten sein, es können jedoch bedeutend mehr vorhanden sein. Ebenso am 22. November. Die Summe der Basenäquivalente betrug 1,400, die der Säuren 0,823. Die Differenz beträgt also 0,577 g, die als Säuren noch im Harn gewesen sein müssen.

Wir konstatieren diesen Basenüberschuß im Harn in Gemeinschaft mit den hohen Ammoniakwerten und schließen aus dem Zusammentreffen beider Faktoren, daß es sich um eine richtige Säuerung des Organismus handelt.

Quantitative Schlüsse können wir aus unseren Zahlen nicht ableiten. Wenn wir nun die Soda der Aufnahme und die Natriumzahlen der Ausgabe vergleichen, muß es uns klar werden, welch starke Ausscheidungsbehinderung bei der ganzen Erkrankung mitgespielt hat. Interessant ist es dabei, den Befund des Harns mit dem anatomischen Befund der Niere zu vergleichen.

Gierke schreibt: „Die Nieren sind sehr vergrößert, die Kapsel leicht abziehbar, Nierenfläche glatt und spiegelnd. Auf dem Durchschnitt sind Mark und Rinde regelmäßig abgegrenzt, die Papillenspitzen sind von gelber, fettiger Farbe, die Rinde etwas getrübt“, und mikroskopisch findet er Trübung und Schwellung der Epithelien, „wenn auch nur in bescheidenem Maße“, „dazu finden sich die Epithelien sowohl beider Arten von gewundenen wie der geraden Harnkanälchen ziemlich allgemein mit deutlich granulärem Fett erfüllt. Stärkere desquamatative oder interstitielle Prozesse fehlen.“

Wir wissen zu wenig von der anatomischen Veränderung des Parenchyms der Nieren und ihrer pathologischen Funktion, um ein Urteil über den Zusammenhang der hier gefundenen anatomischen

Veränderungen und den gefundenen Funktionsstörungen zu fällen. Der anatomische Befund muß als eine ganz leichte parenchymatöse Nephritis bezeichnet werden. Es scheint uns daher nach unseren heutigen Kenntnissen vom Zusammenhang von Funktion und Anatomie der Nieren kaum angängig, die schwere Ausscheidungsstörung allein auf das ausscheidende Organ zu wälzen. Es ist möglich, daß die Stoffe nicht harnfähig die Nieren passiert haben, daß schwere Bindungsanomalien vorliegen. Für schwere Störungen der Ausscheidungsfunktion im Harn sprechen schon die Harnbefunde am 16. November, wo bei reichlicher H_2SO_4 und Cl keine Phosphorsäure nachzuweisen war. Am 17. November, wo deutlich H_2SO_4 und Cl wiederum keine Phosphorsäure im ganzen Nachtharn erschien. Am 18. November war immer noch keine Phosphorsäure im 24stündigen Harn vorhanden. Am 19. November erschien endlich 0,2 P_2O_5 durch Wägungsanalyse bestimmt. Ebenso sind alle drei Mineralsäuren am 20. November zu finden. Am 22. November steigt die Phosphorsäure auf 1 g. Wir haben schon in einer früheren Arbeit[1]) darauf hingewiesen, daß bei den Nephritiden sicher auch Anomalien der Bindung in den Geweben bei der beobachteten Ausscheidungsanomalie mitsprechen.

Es wäre von großem Interesse gewesen, zu konstatieren, welche organische Säure im Harn enthalten war. Der positive Ausfall der Gerhardschen Reaktion, das Vorhandensein von Azeton sprach für die Anwesenheit von Azetessigsäure und Oxybuttersäure.

Es gelang mit den geringen Mengen, die uns nur zu Gebote standen, nicht, im Ätherextrakt eine linksdrehende Substanz nachzuweisen.

Auch die Versuche, Fleischmilchsäure darzustellen, mißlangen.

Es ist nicht wunderbar, daß aus den geringen Überbleibseln des spärlichen und nicht sehr konzentrierten Harns nach Entnahme der vielen Analysenmengen für die Aschenanalyse nicht genügend Material für den direkten Nachweis und die Identifizierung organischer Säuren übrig blieb.

Noorden ist auf Grund eigener Beobachtung der Ansicht, daß starker toxischer Eiweißzerfall bei akuter gelber Leberatrophie das gewöhnlichste sei. Es ist bei der meistens bestehenden Nephritis äußerst schwer über den N-Stoffwechsel ein Urteil zu fällen. Jedenfalls müssen wir wohl vorsichtiger behaupten, es findet keine N-Ausscheidung oder eine starke N-Ausscheidung an einzelnen

1) Soetbeer, Die Sekretionsarbeit der kranken Niere. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902.

Tagen (es sind überhaupt doch erst ein paar 24stündige Versuche bei akuter, gelber Leberatrophie gemacht) statt. — Und zwar aus den verschiedensten Gründen.

Wir müssen bei allen diesen Betrachtungen uns vergegenwärtigen, daß die Nahrungsaufnahme und wohl auch besonders bei dem bestehenden Ikterus die Nahrungsausnutzung eine sehr schlechte war. Immerhin sind die genau in unserem Falle aufgeführten Nahrungsmengen so groß, daß die angeführten Stickstoff und Aschenmengen weit größer hätten sein müssen.

Wir stellen hier noch einmal die annähernd berechneten Stickstoff- und Kalorienwerte zusammen.

In 24 Stunden am 18. November nahm Patient auf einen Eßlöffel Gerstenmehl

4 Kaffeelöffel Muffler	=	81 Kal.	= 0,5 g N
1 Ei	=	70 Kal.	= 1,0 g N
1 Zwieback	=	25 Kal.	= 0,1 g N
2 Eßlöffel Apfelmus .	=	ca. 30 Kal.	
1 Theelöffel Plasmon .	=	42 Kal.	= 0,7 g N
	Summa	248 Kal.	2,3 g N.

In 24 Stunden am 21. November. Per Klysma 1 Ei. Außerdem Schlundsonde:

2 Kaffeelöffel Muffler .	=	40 Kal.	= 0,25 g N
220 g Milch	=	150 Kal.	= 1 g N
4 Eier	=	280 Kal.	= 4 g N
$1^1/_2$ Kaffeelöffel Plasmon	=	63 Kal.	= 1,5 g N
	Summa	533 Kal.	6,75 g N

Am 18. November bei Mittelgewicht von 15 kg:
pro Kilo 16 Kal. Bruttoaufnahme.

Am 21. November:
pro Kilo 35 Kal. Bruttoaufnahme.

Die Quantität des aufgenommenen Stickstoffes läßt sich wegen der Ungenauigkeit der Berechnung den fehlenden Kotanalysen nicht zur Stoffwechselbilanz mit dem Harnstickstoff zusammenstellen. Das wäre aber auch bei der bestehenden Ausscheidungsanomalie ganz zwecklos. Jedenfalls aber kann man aus dem vorliegenden Material folgern, daß eine stärkere Stickstoffmenge im Harn nicht zur Beobachtung kam, was wohl Schuld der Ausscheidungsanomalie ist.

Schließlich bleibt es nur noch übrig, auszuführen, daß es uns, wie den meisten neueren Autoren[1]) bei akuter gelber Leberatrophie,

1) Albu, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 217. Akute gelbe Leberatrophie mit Heilung. Leuzin und Tyrosin, das letztere verschwand schneller.

die leider ihr chemisch analytisches Interesse fast ausschließlich auf diesen Nachweis konzentriert haben, gelungen ist, Leuzin und bald darauf auch Tyrosin nachzuweisen.

Zusammenfassend rekapitulieren wir, daß es in dem vorliegenden Fall akuter Degeneration des Leberparenchyms gelang, durch Aufstellung der gesamten anorganischen Säuren und Basen des Harns an zwei Tagen nachzuweisen, daß vom Organismus abnorme Säuren ausgeschieden werden. Gestützt wird diese Anschauung durch hohe Ammoniakwerte trotz täglicher reicher Gaben von Soda und Natr. bircarbon. Über die Natur der Säuren gelang es nicht, sicheres nachzuweisen, einen Fingerzeig gibt die positive Gerhardtsche Reaktion und der Azetonbefund im Harn.

Über den N-Umsatz läßt sich aus dem Harnbefund nichts reduzieren, die N-Ausscheidung ebenso wie die Mineralstoffausscheidung war stark behindert. Wir wissen nicht, ob die Behinderung in der Beschaffenheit der anderen Gewebe oder der Niere liegt, glauben aber, daß die anderen Gewebe an der Ausscheidungsbehinderung zum mindesten stark beteiligt sind.

Es war nun bei der darniederliegenden Ausscheidung für uns sehr hoffnungsreich, an die Durchforschung der Gewebe post mortem zu gehen.

Unsere Erwartungen wurden enttäuscht. Um ganz frisches Material sicher zur Verarbeitung zu bekommen, wurde die Sektion statim post mortem gemacht und die frischen Organe den betreffenden Herren Mitarbeitern sofort zur Verarbeitung übergeben und auch sofort verarbeitet.

Anschließend an die Beobachtungen Salkowskis[1]), Röhmanns[2]), Miuras[3]) und anderer[4]) unternahm es Cohnheim, die Gewebe auf ihre Eiweißstoffe zu untersuchen, nachdem wir vorher die Abwesenheit jeglicher Albumosen im Harn konstatieren konnten.

Reichliche Indikan. — Aufrecht, Zentralbl. f. inn. Med. 1896. Nr. 11. S. 273. Am 3. Tag Leuzin bei akuter gelber Leberatrophie. — A. Ibrahim, Zur Kenntnis der akuten Leberatrophie. Münchener med. Wochenschr. 1900. — Macleau, Brit. med. Journal. 1898. Mai 28. Leuzin und Tyrosin gefunden bei akuter gelber Leberatrophie. — Thurnwald, Wiener med. Wochenschr. 1901. Nr. 29. 4 Tage vor dem Exitus Leuzin und Tyrosin. Sektionsbefund.

1) Salkowski, Virchows Archiv. 88. S. 394. 1882.

2) Röhmann, Berliner klin. Wochenschr. 1888. S. 862.

3) Miura, Virchows Archiv. 101. S. 316. 1885.

4) Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. 6. — Maixner, Prager Vierteljahrsschrift. 1879. 143. S. 75.

Über die Eiweißstoffe des Aszites des Bluts und der Leber (Cohnheim).

1. Untersuchung der Aszitesflüssigkeit. Sie war eine opaleszierende Flüssigkeit, in der sich beim Stehen ein kleines Gerinnsel abschied. Die Eiweißstoffe werden durch Kochen mit Essigsäure unter Zusatz von Kochsalz entfernt. Das wasserklare Filtrat gab keine Biuretreaktion und keine Fällung mit Phosphorwolframsäure. — Zwei Proben der Aszitesflüssigkeit wurden bei schwach alkalischer Reaktion und unter Zusatz von Salzsäure zwei Wochen in den Brutschrank gestellt; die Eiweißstoffe werden nicht verdaut; nach der Koagulation waren Albumosen, Peptone oder weitere Spaltungsprodukte nicht nachweisbar, die Flüssigkeit enthielt also weder Pepsin noch Trypsin. Zu einer weiteren Probe setzte ich eine kleine Menge Magenpepton und stellte sie zwei Wochen in den Brutschrank. Die Biuretreaktion war nach dieser Zeit unverändert. Die Flüssigkeit enthielt also auch kein Erepsin.

2. Leber. Ein kleines Stück Leber wurde mit Sand zu Brei verrieben und mit Kochsalzlösung extrahiert, dann die Eiweißstoffe durch Koagulation entfernt. Das Filtrat war nicht völlig klar und zeigte eine ganz schwache Biuretreaktion, die aber wohl auf kleine, der Koagulation entzogene Eiweißreste zu beziehen war. Irgendwelche Mengen von Albumosen oder Peptonen waren jedenfalls nicht vorhanden.

3. Blut. Das flüssige Blut wurde mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt und die Blutkörperchen durch Zentrifugieren entfernt. Das Serum enthielt keine eiweißspaltenden Fermente und ergab nach Koagulation des Eiweiß keine Biuretreaktion. Die Prüfungsmethode war dieselbe, wie bei der Aszitesflüssigkeit.

Die Untersuchung auf abnorme Eiweißspaltungsprodukte, die Biuretreaktion gaben, hatte also kein positives Resultat ergeben. Dr. Steudel unternahm es, die Gewebe nach Extraktivstoffen und Hexonbasen zu durchsuchen.

Die Extraktivstoffe und Hexonbasen in den Geweben (Steudel).

Zur Untersuchung, die sich besonders auf Extraktivstoffe und das Vorkommen von Hexonbasen erstrecken sollte, standen mir im ganzen zur Verfügung: 110 g Leber, 750 g Muskeln (Körper- und Herzmuskulatur), 75 g Milz, 2 l Aszitesflüssigkeit und 1 1/2 l Blut.

Von diesen wurden die Aszitesflüssigkeit und das Blut nach

Verdünnung mit destilliertem Wasser bei schwach essigsaurer Reaktion koaguliert, filtriert und das biuretfreie, farblose Filtrat passend eingeengt. Die Organe wurden mit der Hackmaschine zerkleinert, dreimal mit siedendem, schwach essigsaurem Wasser extrahiert und die klaren, hellgelben Filtrate ebenfalls eingeengt bis auf 100—150 ccm.

Nun wurden sämtliche Flüssigkeiten zunächst mit Bleiessig unter Vermeidung eines Überschusses gefällt, vom spärlichen Niederschlage filtriert und aus dem Filtrate das Blei mit Schwefelwasserstoff entfernt. Das Muskelextrakt wurde dann bis zur Sirupdicke eingeengt und erstarrte nach einiger Zeit zu einem festen Kuchen von Kreatin. Die übrigen Extrakte wurden mit Schwefelsäure angesäuert und mit Phosphorwolframsäure eine Fällung zu erhalten versucht, aber es ist mir in keinem Falle geglückt, einen nur irgendwie nennenswerten Niederschlag zu erhalten, meist blieb auf Zusatz der Phosphorwolframsäure die Flüssigkeit vollkommen klar, nur bei dem Leberextrakt trat eine schwache Opaleszenz ein. Es wurde also die Schwefelsäure und die Phosphorwolframsäure wieder aus den Extrakten mit Barytwasser, der überschüssige Baryt mit Schwefelsäure entfernt und zum Sirup eingeengt, aber es kristallisieren nur wenige spärliche anorganische Kristalle aus, selbst nach langem Stehen.

Da nun sämtliche Reste eine intensive Rotfärbung mit Eisenchlorid zeigten, habe ich versucht, etwa vorhandene β-Oxybuttersäure zu finden. Es wurden also die vereinigten Extrakte aus Blut und Aszites mit Schwefelsäure wieder angesäuert und mit Äther sorgfältig extrahiert, dabei gingen aber nur Spuren von Substanz in den Äther hinein, der Ätherextrakt war optisch völlig inaktiv, und der Rückstand zeigte noch immer die Eisenchloridreaktion, die dem Ätherextrakt völlig fehlte.

Eine weitere Verarbeitung der Reste war vollkommen aussichtslos, dazu war ihre Menge eine gar zu geringe, die geringe Menge des Ausgangsmaterials ist auch der Grund, weshalb ich dem negativen Ausfall meiner Versuche keinen allzugroßen Wert beilegen zu sollen glaube; sichere und zuverlässige Resultate über das Vorhandensein und die Menge der Extraktivstoffe usw. werden sich nur dann gewinnen lassen können, wenn das Ausgangsmaterial in solchen Massen zugänglich sein wird, daß sich die einzelnen Körper daraus in kristallisiertem Zustande isolieren lassen. Im vorliegenden Falle handelt es sich aber nur um die Verarbeitung weniger Kubikzentimeter, trotzdem fast sämtliches verfügbares Material in Arbeit genommen war. Nun ist aber die Beschaffung großer Mengen menschlicher

Organe mit denselben oder gleichmäßigen, pathologischen Veränderungen, besonders direkt post mortem, um sicher bei der nachfolgenden Untersuchung nur intravitale Veränderungen vor sich zu haben, mit großen Schwierigkeiten verknüpft und weitere Untersuchungen in größerem Umfange, auf Grund deren dann ein endgültiges Urteil abgegeben werden kann, müssen solange verschoben werden, bis das nötige Material gesammelt sein wird.

Schließlich unternahm es Jacoby, die Leber auf ihr autolytisches Verhalten hin zu prüfen.

Die Autolyse der Leber (Jacoby).

Bei Untersuchung der Leber von Hunden, die mit Phosphor vergiftet waren, hatte sich ergeben (s. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 30, 1900), daß der Amid-Stickstoff und zwar insbesondere der direkt als Ammoniak mit Magnesia direkt austreibbare gegen die Norm stark vermehrt war. Namentlich wurde bei der Autolyse viel mehr derartiger N gebildet als in der Norm.

Die folgenden Tabellen geben die Daten solcher Versuche. Der direkt austreibbare Amid-N wird in Prozenten des Gesamt-N wiedergegeben, die Dauer der Autolyse beträgt stets 14 Tage.

A.

	Vor der Autolyse	Nach der Autolyse	Zunahme
1. Normaler Hund . .	0,42 Proz.	8,39 Proz.	7,97 Proz.
2. Normaler Hund . .	1,13 „	5,63 „	4,50 „

B.

	Vor der Autolyse	Nach der Autolyse	Zunahme
1. Tod 36 Stunden nach Phosphorvergiftung — keine typische Leber .	0,56 Proz.	13,06 Proz.	12,50 Proz.
2. Typische Phosphorleber	1,7 „	29,9 „	28,2 „
3. Typische Phosphorleber	9,53 „	38,33 „	28,8 „

Es wurde nur in ähnlicher Weise die Leber dieses Falles geprüft. Dabei ergaben sich mehrere Schwierigkeiten, die der Untersuchung keinen entscheidenden Wert zukommen lassen. Einmal konnte nicht vergleichsweise normale Menschenleber untersucht werden, sodann mußte die Autolyse aus äußeren Gründen auf 3 Tage beschränkt werden.

Die Methode der Untersuchung war folgende:

Die Leber kam etwa zwei Stunden nach der Sektion, nachdem sie bis dahin auf Eis aufbewahrt war, zur Verarbeitung, es wurde bestimmt:

1. In einer Portion der Gesamt-N.

2. Eine zweite Portion (40 g) wurde mit N-freiem Zinksulfat unter Zusatz von 5 ccm 10prozentiger Schwefelsäure bis zur Ganzsättigung ausgesalzen, das Filtrat auf 500 ccm aufgefüllt und in abgemessenen Teilen der mit Magnesia austreibbare N bestimmt.

3. Eine dritte Portion von 34 g wird entsprechend wie 2. behandelt, nachdem sie mit 100 ccm 0,9prozentiger Kochsalzlösung und Toluol drei Tage bei 35° gehalten war. Die Gesamt-N-Bestimmung ergab 4,76 g N in 100 g Leber. Von diesem Gesamt-N war als direkt austreibbarer Amid-Stickstoff vorhanden:

Vor der Autolyse	2,9 Proz.
Nach der Autolyse	11,1 Proz.
Zunahme	8,2 Proz.

Der erhaltene Wert ist dem Anschein nach kein exzessiver. Ob analoge Steigerungen der Autolyse, wie sie bei der Phosphorvergiftung gefunden worden sind, sich bei Lebererkrankungen des Menschen finden, muß demnach unentschieden bleiben, bis weitere Fälle untersucht sind und normale Leber verarbeitet worden ist.

Derartige Untersuchungen werden auch bei den schwierigen Verhältnissen der menschlichen Pathologie nicht aussichtslos bleiben, da das Beispiel der Phosphorvergiftung zeigt, daß die veränderten Organ**funktionen** unter Umständen noch nach dem Tode im isolierten Organ nachzuweisen sind.

Hingegen ist das Fehlen von Albumosen und Peptonen in den Organen schon darum nicht auffallend, weil diese Substanzen keine große Rolle beim Eiweißabbau in den Zellen spielen; aber auch die kristallinischen Spaltungsprodukte, in welche das Zelleiweiß vorwiegend gespalten wird, brauchen nicht in den Organen angehäuft zu werden (s. d. Ausführungen in Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 30, 1900).

Bemerkt sei hier noch, was in der eben zitierten Arbeit nicht besprochen worden ist, daß das vermehrte Auftreten von Ammoniak bei der Autolyse der Phosphorleber primär durch den Reiz einer abnormen Säurebildung verursacht sein kann.

Schlußwort.

Wir haben es versucht, das Krankheitsbild der anatomisch fixierten, akuten Degeneration der Leber nach jeder Richtung hin getreu wiederzugeben. Vielleicht wird unser Vorgehen auch dadurch weiter Nutzen bringen, daß auch andere bekanntere und unbekannte Krankheiten in gleicher Weise an frischestem Material durchgearbeitet werden.

XV.

Aus der II. chirurgischen Klinik der Universität Wien (Vorstand weiland Professor Gussenbauer).

Über die durch intraperitoneale Adrenalininjektion verursachte Verzögerung der Resorption von in den Magen eingeführten Giften.

Von

Dr. **Alfred Exner**, Assistent der Klinik.

Im Dezemberheft der Zeitschrift für Heilkunde wird eine bereits längere Zeit vollendete Arbeit[1]) von mir erscheinen, in der über Tierversuche berichtet wird, die zeigen, daß intraperitoneal einverleibte Stoffe bei Tieren, denen vorher Adrenalin intraperitoneal injiziert wurde, langsamer resorbiert werden, als bei normalen. So konnte ich an Meerschweinchen und Kaninchen, denen vor der intraperitonealen Infektion eines Giftes Adrenalin in die Bauchhöhle injiziert worden war, nachweisen, daß sie später starben als diejenigen ohne Adrenalin. Als Gifte wurden Strychnin, Cyankali und Physostigmin verwandt. Im weitern Verlauf der Untersuchung konnte ich erkennen, daß diese Verzögerung wenigstens teilweise auf einer Verzögerung der Resorption durch die Lymphbahnen des Peritoneums beruht. Ich konnte mich nämlich davon überzeugen, daß auch solche Stoffe, die wegen ihrer physikalischen Eigenschaften nur durch die Lymphbahnen in das Blut gelangen können, nach intraperitonealer Adrenalininjektion langsamer resorbiert werden.

Nach diesen Erfahrungen lag der Gedanke nahe, zu prüfen, ob die Resorption von in den Darmtrakt eingeführten Giften durch intraperitoneale Adrenalininjektion beeinflußt würde.

Über das Ergebnis dieser Experimente will ich in Kürze berichten.

1) Über die durch intraperitoneale Adrenalininjektion veränderte Resorptionsfähigkeit des tierischen Peritoneums. Zeitschr. f. Heilkunde. 1903. Heft 12.

Alle Versuche wurden mit dem von Parke, Davis u. Co. in den Handel gebrachten Adrenalin ausgeführt, und den Tieren die gewünschte Menge der unverdünnten Lösung intraperitoneal injiziert.

Das Gift spritzte ich stets mittelst einer Spritze und eines weichen Katheters in den Magen; um die letzten Reste desselben aus dem Katheter zu entfernen, wurde stets eine gleichgroße Menge reinen Wassers nachgespritzt, so daß die Giftlösung in recht verdünnter Form zur Resorption gelangte. Wie aus den Versuchsprotokollen hervorgeht, machte ich die Adrenalininjektionen vor der Einverleibung des Giftes, um zuerst erkennen zu können, ob die Resorptionsverhältnisse bei einem Tier, das zur Zeit der Vergiftung bereits unter der vollen Wirkung der Adrenalininjektion stehe, andere seien wie beim normalen Tier.

Zu jedem einzelnen Versuch fügte ich einen Kontrollversuch in der Weise hinzu, daß ein zweites Tier die gleiche Giftmenge erhielt, ohne jedoch mit Adrenalin vorbehandelt worden zu sein. Immer habe ich von zwei annähernd gleichgroßen Tieren das schwerere zum Kontrollversuch benutzt, während das leichtere zum eigentlichen Versuch diente.

Die ersten Versuche stellte ich mit Strychnin an. Als Versuchstiere dienten mittelgroße Kaninchen.

Versuch I. Das Tier erhält 0,5 ccm Adrenalin intraperitoneal injiziert; nach 2 Minuten 0,005 g Strychninum nitricum. Nach 55 Minuten ist es etwas schreckhaft geworden, erholt sich aber nach einer Stunde wieder. Nach 4 Stunden ist es matt und sitzt teilnahmslos im Käfig. 5 Stunden 25 Minuten nach der Vergiftung geht es unter den typischen Krämpfen zugrunde.

Versuch II. Ein Tier erhält 0,005 g Strychnin. Nach 11 Minuten ist es sehr schreckhaft. Eine Minute später zeigen sich Streckkrämpfe und nach weiteren 7 Minuten stirbt es.

Versuch III. Dem Kaninchen werden 0,5 ccm Adrenalin injiziert, und nach 5 Minuten erhält es durch die Schlundsonde 0,005 g Strychnin. Nach 58 Minuten wird das Tier etwas aufgeregt, hat sich aber nach weiteren dreiviertel Stunden wieder erholt. Ungefähr eine Stunde später treten Krämpfe auf, denen das Tier 4 Stunden und 3 Minuten nach der Vergiftung erliegt.

Versuch IV. Das Tier erhält 0,005 g Strychnin. Nach 10 Minuten stellt sich Tetanus ein, nach weiteren 2 Minuten erfolgt der Tod.

Versuch V. Dem Kaninchen werden 0,5 ccm Adrenalin injiziert, und 5 Minuten später erhält es ebenfalls 0,005 g Strychnin. Nach dreiviertel Stunden zeigt das Tier leichte Vergiftungserscheinungen, erholt sich aber nach ungefähr einer Stunde; 8 Stunden nach der Vergiftung

war es recht munter. Am nächsten Morgen fand ich das Tier tot im Käfig und zwar in der charakteristischen Stellung, die im Strychnintetanus gestorbene Tiere einzunehmen pflegen, so daß ich wohl berechtigt bin, anzunehmen, das Tier sei nach der Strychninvergiftung erlegen. Jedenfalls hat das Tier den Versuch länger als 8 Stunden überlebt.

Versuch VI. Das Tier erhält in gewohnter Weise 0,005 g Strychnin. Nach 14 Minuten zeigen sich die ersten Krämpfe, und nach weiteren 5 Minuten ist das Tier tot.

Um die Resultate dieser Versuchsreihe besser überblicken zu können, sind die Ergebnisse in der folgenden Tabelle übersichtlich geordnet. Alle Kaninchen wurden mit 0,005 g Strychnin. nitric. vergiftet.

Tabelle I.

Nr. des Versuchs	Mit Adrenalin		Nr. des Versuchs	Ohne Adrenalin	
	Auftreten der ersten Vergiftungserscheinungen nach Minuten	Eintritt des Todes nach Minuten		Auftreten der ersten Vergiftungserscheinungen nach Minuten	Eintritt des Todes nach Minuten
I	55	325	II	11	19
III	58	243	IV	10	12
V	45	480	VI	14	19
Durchschnitt	53	349	Durchschnitt	12	17

Es zeigte demnach diese Versuchsreihe in völlig eindeutiger Weise, daß auch die intraperitoneale Adrenalininjektion, die Vergiftungserscheinungen von per os eingeführtem Strychnin bedeutend später auftraten, und daß bis zum Eintritt des Todes 12 bis 24 mal soviel Zeit verstrich, wie bei den Kontrolltieren. Man ist daher zu dem Schlusse berechtigt, daß die intraperitoneale Adrenalininjektion die Resorption des in den Magen eingeführten Strychnins verzögert. Auf eine Deutung dieser auffallenden Tatsache will ich hier nicht eingehen, sondern verweise auf meine früher erwähnte Arbeit, in der ich einen Erklärungsversuch für das Zustandekommen dieser Verzögerung der Resorption gab.

Ganz gleichartige Versuche habe ich mit Physostigminum salicylicum ausgeführt. Das Resultat derselben war folgendes:

Versuch VII. Ein großes Kaninchen erhält 0,02 g Physostigmin. Nach 10 Minuten zeigen sich die ersten Vergiftungserscheinungen. Das Tier hat leichte Lähmungen und geringe krampfartige Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen, diese Erscheinungen nehmen etwas zu, erreichen

nach einer halben Stunde ihr Maximum und verschwinden nach 1 1/2 Stunden. Das Tier überlebt den Versuch.

Versuch VIII. Ein gleichgroßes Tier erhält 0,6 ccm Adrenalin und nach 8 Minuten ebenfalls 0,02 g Physostigmin. Im weiteren Verlauf wird das Tier etwas müde, sitzt ruhig im Käfig. Es treten während der ganzen Zeit der Beobachtung keine Lähmungserscheinungen oder Krämpfe auf. Ungefähr 40 Minuten nach der Vergiftung ist das Tier wieder vollkommen munter und überlebt den Versuch.

Versuch IX. Ein etwas kleineres Kaninchen erhielt per os 0,02 g Physostigmin. Nach 10 Minuten wird es sehr aufgeregt, bald treten Lähmungserscheinungen auf, und 31 Minuten nach der Vergiftung stirbt das Tier, nachdem es zeitweilig von Krämpfen befallen worden war.

Versuch X. Ein zweites Tier erhält erst 0,6 ccm Adrenalin und nach 10 Minuten 0,02 Physostigmin. In der folgenden Stunde ist es etwas müde, zeigt jedoch keine Vergiftungserscheinungen; nach dieser Zeit erholt es sich wieder und überlebt den Versuch.

Versuch XI. Ein kleines Kaninchen erhält 0,01 Physostigmin. Nach 4 Minuten stellen sich Krämpfe ein, und nach 7 Minuten ist das Tier tot.

Versuch XII. Ein gleichgroßes Tier erhält 8 Minuten vor der gleichen Dosis Physostigmin 0,6 ccm Adrenalin. Nach 8 Minuten stellen sich leichte Lähmungen ein, die jedoch nach einer Stunde zurückgehen, worauf das Tier sich rasch erholt und den Versuch überlebt.

Die Resultate dieser Versuchsreihe sind in der folgenden Tabelle zu überblicken. Vier Kaninchen erhielten 0,02 g, zwei kleinere Tiere nur 0,01 g Physostigminum salicylicum.

Tabelle II.

Nr. des Versuchs	Ohne Adrenalin		Nr. des Versuchs	Mit Adrenalin	
	Auftreten der ersten Vergiftungserscheinungen nach Minuten	Weiterer Verlauf		Eintritt der ersten Vergiftungserscheinungen nach Minuten	Weiterer Verlauf
VII	10	Überlebt.	VIII	θ	Überlebt.
IX	10	Tod nach 31 Minuten.	X	θ	Überlebt.
XI	4	Tod nach 7 Minuten.	XII	8	Überlebt.

Es hat also diese Versuchsreihe ergeben, daß auch Physostigmin, in gleicher Weise wie Strychnin, bei Tieren, denen vorher eine Adrenalininjektion gemacht wurde, langsamer vom Darmtrakt aus resorbiert wird, wie bei normalen Tieren. Diese Verzögerung der

Giftresorption kann unter günstigen Versuchsbedingungen eine so bedeutende sein, daß der Tod des Versuchstieres ausbleibt, während das Kontrolltier der Vergiftung erliegt.

Wenn ich im vorhergehenden immer von einer Verzögerung der Resorption sprach, so geschah dies mit Berücksichtigung meiner in der früher erwähnten Arbeit gemachten Erfahrungen, auf die ich mich, um Wiederholungen zu vermeiden, berufen muß. Es wäre ja der Einwand zu machen, daß es sich nicht um eine Verzögerung der Resorption, sondern um eine chemische Beeinflussung des Giftes durch Adrenalin im Sinne einer Abschwächung handle. Daß sich dies nicht so verhält, daß auch indifferente Körper nach einer Adrenalininjektion langsamer resorbiert werden, wenigstens vom Peritonealcavum aus, konnte ich damals nachweisen, so daß ich mich zu dem Analogieschluß berechtigt glaube, auch bei diesen Versuchen eine verzögerte Resorption der eingeführten Gifte annehmen zu dürfen. Über die Art, wie diese Verzögerung zustande kommt, habe ich meine Erfahrungen in der erwähnten Arbeit mitgeteilt.

Diese Verzögerung der Resorption von in den Magen eingeführten Giften durch intraperitoneale Adrenalininjektion erweckte natürlich die Hoffnung, diese Tatsache praktisch zu verwerten. Wäre es doch denkbar, in gewissen Fällen von Vergiftungen beim Menschen die weitere Resorption des im Magen befindlichen Giftes durch intraperitoneale Adrenalininjektion zu verzögern und auf diese Weise, sei es die Zersetzung des Giftes im Körper, sei es die künstliche Entfernung durch Spülungen und Ähnliches zu ermöglichen. Um hierüber ein Urteil abgeben zu können, sind jedoch weitere Untersuchungen nötig, die mich zu weit in das Gebiet der Toxikologie führen würden.

Nur über eine Reihe von Versuchen will ich noch berichten, die über die Beeinflussung der Resorption von subkutan einverleibten Giften durch intraperitoneale Adrenalininjektion Aufschluß geben sollen. Es schien nicht ausgeschlossen, auch in diesem Fall eine Verzögerung der Giftresorption bewirken zu können. An 10 Tieren wurden derartige Versuche angestellt. Fünf Tiere erhielten vor der Injektion des Giftes — als solches wurde Strychnin gewählt — eine intraperitoneale Adrenalininjektion. Die übrigen fünf Tiere dienten als Kontrolltiere. Vier Versuche mit ihren Kontrollversuchen gaben keine verwertbaren Resultate, da Versuchs- und Kontrolltiere annähernd gleich lang nach der Vergiftung starben. Nur bei dem fünften Versuch zeigte sich ein bedeutender Unterschied im Verhalten beider Tiere. Ein Meerschweinchen erhielt 0,003 g Strychnin sub-

kutan injiziert. Nach 23 Minuten stellten sich Krämpfe ein, und 33 Minuten nach der Injektion starb das Tier. Ein zweites, annähernd gleichgroßes Tier erhielt 10 Minuten vor der gleichen Dosis Strychnin 0,5 ccm Adrenalin intraperitoneal. Etwa 10 Minuten nach der Vergiftung war das Tier etwas schreckhaft und aufgeregt. Dieser Zustand dauerte etwa $1^1/_2$ Stunden. Nach dieser Zeit saß das Tier zusammengekauert in seinem Käfig und blieb so bis zu seinem Tod. Dieser trat 21 Stunden nach der Vergiftung ohne vorhergegangene Krämpfe ein.

Die Resultate dieser Versuchsreihe sind demnach nicht übereinstimmend, so daß die Frage, ob durch Vorbehandlung mit Adrenalin eine Verzögerung der Giftresorption im subkutanen Zellgewebe eintritt oder nicht, offen zu lassen ist. Vielleicht wäre durch eine andere Art der Adrenalinapplikation, ich injizierte nur intraperitoneal, die Frage zu entscheiden.

Die weiteren Versuchsreihen, die zur Klärung dieser Fragen notwendig wären, würden mich zu weit in ein mir entferntes Gebiet führen, so daß ich es mir versagen muß, auf dieselben näher einzugehen. Doch scheinen mir die Resultate der Versuche, bei welchen ich den Tieren das Gift in den Magen einführte, bemerkenswert genug, um zur Ausarbeitung von Methoden zur praktischen Verwertung dieser Tatsachen anzuregen.

XVI.

Aus dem tierphysiologischen Institute der landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin (Prof. Zuntz).

Zur Lehre von der Blutbewegung im Gehirne.

(Kurze kritische Bemerkungen.)

Von

Benno Lewy, Berlin.

In einer vor kurzem erschienenen, aus dem pharmakologischen Institute der Deutschen Universität in Prag stammenden Arbeit versucht Herr Wilhelm Wiechowski einen indirekten, anscheinend bequem gangbaren Weg, um die Gesetze der Blutbewegung im Gehirn wenigstens für einen speziellen Fall experimentell zu verfolgen. Die Arbeit führt den Titel: „Über den Einfluß der Analgetika auf die intrakranielle Blutzirkulation" und ist in diesem Archiv Bd. XLVIII S. 376 erschienen. Im folgenden soll untersucht werden, ob dieser indirekte, vom Verfasser betretene Weg wirklich zu dem Ziele einer Beurteilung der Blutströmung im Schädelinnern führt.

Wiechowski durchschneidet die linke Carotis communis und führt in das peripherische und in das zentrale Ende je eine mit einem Manometer versehene Kanüle ein. Das mit dem zentralen Ende verbundene Manometer mißt den Druck c der Carotis communis; derselbe kann dem Aortendrucke gleichgesetzt werden. Das mit dem peripherischen Ende verbundene Manometer mißt den Druck p im Circulus arteriosus Willisii. Die theoretische Grundlage der in der Arbeit beschriebenen Untersuchungen wird durch folgende Auseinandersetzung geliefert, die ich wörtlich zitire:

„Der Druck im Circulus art. Willisii (p) ist die Resultierende zweier Komponenten, des allgemeinen Blutdruckes (c) und des Widerstandes (w), den das Circulusblut beim Eintritt in die Gefäße des Schädelinnern findet:

$$p = cw.$$

Man kann demnach aus der Höhe des allgemeinen Blutdruckes und jener des Circulusdruckes den Widerstand berechnen:

$$w = \frac{p}{c}.$$

Da der Widerstand w dem Kaliber der vom Circulus abgehenden Gefäße und deren Verzweigungen umgekehrt proportional ist, so wird sein Wert bei jeder Verengerung jener Gefäße eine Zunahme, bei jeder Erweiterung derselben eine Abnahme erfahren."

Herr Wiechowski verfällt in diesen, seiner ganzen Arbeit zugrunde gelegten Sätzen in den leider nur zu oft von Medizinern begangenen Fehler, Ausdrücke, die der Mechanik und Physik entstammen, in einem anderen Sinne anzuwenden, als sie ihn daselbst haben, ohne dabei diesen anderen Sinn genau anzugeben. p soll die Resultierende aus c und w sein; nun versteht man unter einer „Resultierenden" diejenige Kraft, welche aus der gleichzeitigen Wirkung zweier oder mehrerer Kräfte „resultiert"; der Wert einer „Resultierenden" ist stets nach dem Satze vom Parallelogramm der Kräfte, der bekanntlich eines der Grundgesetze der Mechanik darstellt, zu berechnen. Dabei ergibt sich aber kein Produkt der zusammenwirkenden Kräfte, sondern eine nach bestimmten Regeln, auf die hier nicht näher eingegangen zu werden braucht, zu bildende Summe. Wenn ferner w wirklich den Widerstand bedeuten soll, den das Circulusblut beim Eintritt in das Schädelinnere findet, so ist die Gleichung $p = cw$ in ihren Dimensionen falsch. Da p' und c einen Druck, zu messen etwa in der Höhe einer Quecksilbersäule, bedeuten, so würde sich aus der Gleichung $p = cw$ für w eine absolute Zahl ergeben. Nun ist aber zur Überwindung eines Widerstandes eine Arbeit nötig, die in Meterkilogrammen auszudrücken sein würde; ein Widerstand ist folglich keine absolute, sondern eine benannte Zahl. Mithin muß Wiechowski unter „Widerstand" etwas anderes verstehen, als sonst in der Physik darunter verstanden wird.

Man erhält Auskunft über das, was Wiechowski unter „Resultierender" und unter „Widerstand" versteht, wenn man auf die Quelle zurückgeht, aus der die benützte Formel $p = cw$ entnommen ist, nämlich auf die von Wiechowski selbst hierfür zitierte Arbeit Karl Hürthles „Untersuchungen über die Innervation der Hirngefäße" (Pflügers Archiv. Bd. XLIV. S. 560).

Hürthle denkt sich die ganze zu untersuchende Strombahn durch eine geradlinige, denselben Widerstand darbietende Röhre ersetzt, bei der an zwei Stellen M und M_1 Manometer aufgesetzt

sind, die den daselbst vorhandenen Seitendruck m und m_1 messen. Das Röhrenstück zwischen M und M_1 habe die Länge A, das peripherwärts von M_1 gelegene die Länge x. Es ist dann nach bekannten hydraulischen Gesetzen

$$\frac{m_1}{m} = \frac{x}{x + A}.$$

Den Bruch $\frac{m_1}{m}$ bezeichnet Hürthle mit dem Buchstaben w, setzt also

$$\frac{m_1}{m} = w.$$

Es möge nun der peripherisch von M_1 gelegene Widerstand abnehmen, und zwar so, daß das entsprechende Röhrenstück den Wert x_1 annehme, wobei $x_1 < x$ sein soll; die entsprechenden Manometerwerte sind dabei n_1 und n und zwar wird wieder

$$\frac{n_1}{n} = \frac{x_1}{x_1 + A} = w.$$

Da $x_1 < x$ ist, so folgt hieraus

$$\frac{n_1}{n} < \frac{m_1}{m}$$

oder

$$w_1 < w,$$

d. h. mit abnehmendem peripherischen Widerstande nimmt die Zahl w in ihrem Werte ab.

Die Größe w, die, wie man sofort sieht, durchaus dasselbe ist, wie die mit demselben Buchstaben w bezeichnete Formel Wiechowskis, ist also bei Hürthle durchaus nicht ein Widerstand, sondern nichts anderes als das Verhältnis der beiden Manometerwerte. Allerdings kann man aus dem Wachsen oder Abnehmen des Wertes von w schließen, ob der peripherisch von dem Punkte M_1, wo bei Wiechowski der Druck p gemessen wird, vorhandene Widerstand wächst oder abnimmt. Mit dieser Klarstellung, was der Buchstabe w bedeuten soll, erledigt sich auch die Frage, was Wiechowski unter „Resultierender" versteht; es ist dies für die Benützung der Formel $p = cw$ gleichgültig.

Zur Gültigkeit der Hürthleschen Betrachtungsweise ist es nun, wie Hürthle selbst erörtert, notwendig, dass die Größe A, der Widerstand der Strombahn zwischen den beiden Punkten, an denen der Druck gemessen wird, unverändert bleibt. Es ist dazu zunächst erforderlich, daß dieses Gefäßstück keine Seitenäste abgibt, deren Verhalten ja ganz unkontrollierbar sein würde und jede Schlußfolgerung auf Wider-

standsveränderungen der intrakraniellen Gefäße nach dieser Methode unmöglich machen würde. Es erscheint daher auffällig, daß Hürthle sich in seinen Versuchen teilweise ohne weiteres über diese unerläßliche Bedingung hinwegsetzt. So werden z. B. in seiner Tabelle 9a Druckwerte miteinander verglichen, die vor und nach Verschluß der Carotis communis der anderen Seite gewonnen werden. Da vor Verschluß der anderen Carotis deren zahlreiche extrakranielle Äste in Betracht kommen, so hat A vor und nach Ausschaltung des Gefäßes ganz verschiedene Werte und es ist unmöglich, die Versuche nach der benützten Formel zu berechnen. In der Mehrzahl der von Hürthle beschriebenen Versuche fehlt eine Angabe darüber, ob die andere Carotis verschlossen war; in anderen, in denen sie abgebunden war, ist nicht ersichtlich, ob alsdann die Carotis externa dieser anderen Seite besonders ligiert war. Dieses Gefäß muß noch besonders abgeschnürt werden, da es mittels der Carotis interna mit dem Circulus communiziert und somit einen Seitenweg für das Circulusblut darstellt. Ferner ist nirgends ersichtlich, ob die auch beim Tiere vorhandenen extrakraniellen, zum Auge gehenden Seitenäste der Carotis interna ligiert waren. Im allgemeinen sind freilich diese Arteriae ophthalmicae beim Tiere, speziell beim Kaninchen [1]) nicht sehr groß und es ist denkbar, dass ihre Vernachlässigung keine erhebliche Fehlerquelle bedeutet. In gleicher Weise wäre zu berücksichtigen, daß auch die Aa. vertebrales konstant extrakranielle Äste besitzen, die zum Rückenmark gehen und ebenfalls eine Fehlerquelle bedingen. Beim Kaninchen müßte auch beachtet werden, daß aus der Subclavia zunächst eine A. cervicobrachialis [1]) hervorgeht, die sich erst ihrerseits in die Vertebralarterie und eine A. cervicalis superficialis teilt; dieses letztere Gefäß müßte jedenfalls abgebunden werden. Es ist von Interesse, daß im Versuche 12 (Tabelle 3a bezw. Tabelle 5) bei Hürthle das Vorhandensein eines verhältnismäßig starken Ohrastes der Carotis interna bei einer Katze sofort auffällig verschiedene Werte gegenüber anderen Versuchen ergab. Es weist dies darauf hin, daß man die extrakraniellen Seitenäste aller zum Circulus Will. gehenden Gefäße tatsächlich, soweit dies nur irgend möglich ist, ligieren muß. — Bei Wiechowski, der, wie erwähnt wurde, die theoretische Begründung der von ihm benützten Formel nicht erörtert, findet sich S. 384 die Bemerkung, er habe in späteren Versuchen durchwegs auch die Carotis interna der anderen Seite ligiert, so daß der Zufluß des Blutes nur durch die Arteriae verte-

1) Vogt und Yung, Lehrb. d. prakt. vergleich. Anatomie. Bd. II. S. 931

brales (von denen zur Injektion von arzneilichen Stoffen oft auch noch die eine unterbunden wurde) erfolgte. Bei den einzelnen Versuchen ist jedoch bedauerlicherweise gewöhnlich nicht ersichtlich, ob es sich gerade um eine Beobachtung bei derart unterbundener Carotis interna der anderen Seite handelte oder nicht; es läßt sich daher auch hier in der Mehrzahl der Fälle nicht kontrollieren, ob die Bedingung der Hürthleschen Formel erfüllt ist.

Obwohl also die Forderung, daß alle Seitenäste der zum Schädelinnern führenden Gefäße unterbunden seien, weder bei Hürthle noch bei Wiechowski in der Mehrzahl der Versuche erfüllt ist, so ist es doch denkbar, daß diese Bedingung erfüllt sein kann, und daß also von dieser Seite her gegen die Annahme A = konst. keine Bedenken erhoben zu werden brauchen. Es ist alsdann lediglich eine technische Frage, ob es möglich ist, alle Seitenäste auszuschalten. Zur Gültigkeit der Hürthleschen Formel ist aber noch des weiteren erforderlich, daß die für die Größe A in Betracht kommenden Gefäßstücke sich in ihrem Kaliber nicht ändern. Hürthle meint, diese Annahme sei ohne weiteres zulässig, Wiechowski äußert sich gar nicht darüber. Hürthle sagt: „Über Kaliberschwankungen der großen Arterien ist wenig bekannt; jedenfalls sind aber die dadurch hervorgerufenen Änderungen des Widerstandes sehr klein im Vergleich mit den Widerständen im Kapillargebiete, so daß ihre Vernachlässigung nur kleine Fehler der Methode veranlassen kann". Dies würde vielleicht richtig sein für Gefäße von der Größe einer menschlichen Brachialis oder Radialis. Für die beim Tierversuche in den Fällen, in denen beide Karotiden unterbunden waren, doch aber allein in Betracht kommende Vertebralis eines Hundes oder gar eines Kaninchens gilt dies jedoch nicht ohne weiteres. Die Vertebralis eines kleinen Tieres hat solche Dimensionen, daß für sie das Poisseuillesche Strömungsgesetz [1]) gilt, daß also die Strömungsgeschwindigkeit sich mit der 4. Potenz des Durchmessers ändert, scheinbar geringfügige Änderungen des Querschnittes also von erheblichem Einflusse sein können. Den geringen Dimensionen dieser Gefäße entsprechend sinkt der Blutdruck auch in sehr vielen der von Hürthle und von Wiechowski angeführten Versuche recht erheblich von der Aorta bis zum Circulus, z. B. bei Hürthle in Versuch IV Tabelle 2 von 102 auf 70 mm, in Versuch XI von 100 auf 72 mm usw., bei Wiechowski in Versuch VIII von 77 auf 41 mm, in Versuch XVIII von 46,5 auf 16 mm usw.

1) Dasselbe gilt für Gefäße mit einem Durchmesser < 3 mm. Wiechowski sagt ganz direkt: „die A. vert., die sehr klein ist".

Dieses sehr starke Gefälle beweist sofort, daß der Widerstand in den das Blut zum Gehirn führenden Gefäßen sehr groß war, daß also die Gefäße sehr eng waren, und daß geringe Kaliberschwankungen schon von erheblichem Einflusse sein konnten[1]).

Dazu kommt noch, daß ein Teil des angeblich ungeändert bleibenden Stromstückes A im Innern des Schädelraumes selbst liegt, nämlich das Stück von der Einmündungsstelle der A. basilaris in den Circulus bis zum Abgange der Carotis interna. von ihm; für dieses Stück gelten voraussichtlich doch dieselben Gesetze wie für die übrigen Arterien im Schädelinnern — zum mindesten müßte bewiesen werden, daß dies nicht der Fall ist; soll also das Verhalten der Gefäße im Schädelinnern untersucht werden, so kann man über dieses Stück gar keine Annahmen machen, da die zu beweisenden Widerstandsveränderungen dafür ebenfalls gelten.

Es erscheint daher durchaus fraglich, ob für die in den beiden Arbeiten Hürthles und Wiechowskis mitgeteilten Versuche die Bedingung $A = \text{konst.}$ für die Richtigkeit der benützten Formel erfüllt ist. Es soll gern zugegeben werden, daß in einer Anzahl der Versuche diese Bedingung möglicherweise erfüllt ist; nur ist es ganz unmöglich, für irgendeinen beliebig herausgegriffenen Versuch festzustellen, ob dies wirklich der Fall ist. Keiner der beiden Forscher hat die von der Formel vorausgesetzten Versuchsbedingungen streng erfüllt. Die aus den Versuchen abgeleiteten Schlußfolgerungen dürfen daher nur mit aller Vorsicht benützt werden und erfordern eine Nachprüfung mittels anderer Methoden.

Man kann übrigens, auch selbst die Zulässigkeit der Annahme Hürthles $A = \text{konst.}$ vorausgesetzt, gegen die Versuchsmethode den Einwand erheben, daß nach Unterbindung beider Karotiden und einer Vertebralis die Blutzufuhr zum Gehirn und damit auch die Blutversorgung des Organs einer so tiefgreifenden Beschränkung unterliegt, daß man nicht berechtigt ist, aus irgendwelchen dabei gemachten Beobachtungen Schlußfolgerungen auf normale Verhältnisse zu machen. Zum mindesten müßte jede solche Schlußfolgerung nur mit großer Vorsicht gemacht werden.

Von Interesse erscheint jedoch eine von Wiechowski in seinem Versuche XII beschriebene Versuchsmethode, bei der die Ausflußgeschwindigkeit des Blutes aus dem peripherischen Ende der Carotis int. und aus der Vena jugularis ext. bestimmt wurde. „Würden sich

---

1) Die Carotis communis des Hundes und ihre Äste enthalten in ihrer Media reichlich glatte Muskelfasern, sind daher aktiver Querschnittsänderungen fähig.

unter dem Einflusse eines eingeführten Mittels nur die Hauptstämme der Gefäße an der Hirnbasis verändern, oder deren Änderungen an Wirksamkeit der der Verzweigungen gleichkommen oder sie übertreffen, so würde die Ausflußzeit einer bestimmten Blutmenge aus der Carotis int. und der Vena jugul. sich in gleichem Sinne ändern, d. h. bei einer Gefäßverengerung zunehmen, bei Gefäßerweiterung abnehmen. Betrifft aber eine Gefäßveränderung vorzugsweise die feinen Verzweigungen oder ist deren Kaliberschwankung vermöge ihrer Zahl das ausschlaggebende, so muß sich die Ausflußzeit einer bestimmten Blutmenge aus Carotis int. und Vena jugul., gleichbleibenden Druck vorausgesetzt, in entgegengesetztem Sinne ändern, d. h. bei Gefäßverengerung aus der V. jugul. zunehmen, aus der Carot. int. abnehmen, bei Gefäßerweiterung aus der V. jugul. abnehmen und aus der Carot. int. zunehmen". Bei einem Versuche mit Natr. salicyl. ergab sich, daß die Ausflußzeit aus der Carot. int. ab, und aus der V. jugul. zunahm. Das Mittel verengert daher von den intrakraniellen Gefäßen hauptsächlich die kleinen Gefäße und Kapillaren.

Diese Versuchsmethode erfordert, wie man leicht einsieht, ebenso wie die von Hürthle empfohlene, daß alle extrakraniellen Äste der zum Schädelinnern führenden Gefäße unterbunden werden. Unter dieser Voraussetzung erscheint sie jedoch aussichtsvoll und geeignet, über Einzelheiten der intrakraniellen Blutströmung Aufschluß zu geben. Sie verdient deshalb eine eingehendere Untersuchung.

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.

Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion.

II. Mitteilung: Über das Wesen der Phlorhizindiurese.

Von

O. Loewi.

Gleichzeitig mit der durch Phlorhizin bewirkten Glykosurie tritt regelmäßig eine Diurese ein. Über ihren Mechanismus ist nichts bekannt. Die wesentliche Frage ist, ob es sich dabei um eine direkte Wirkung des Phlorhizines handelt, oder ob die Diurese mit der Glykosurie kausal zusammenhängt. Bevor wir zur Schilderung der zur Entscheidung dieser Frage angestellten Versuche übergehen, haben wir auf die Möglichkeiten des Zustandekommens einer arzneilichen Diurese einzugehen. Sie werden verschieden sein, je nachdem wir annehmen, daß normaliter das Harnwasser durch den Glomerulus filtriert oder daß es durch die Harnkanälchenepithelien sezerniert wird. Nachdem meine früheren Versuche[1]) keinerlei Anhaltspunkte für die letztere Annahme geliefert haben, sondern sich zwanglos im Sinne der Filtrationstheorie deuten ließen, haben wir zu prüfen, ob die Wirkung der Diuretika ebenfalls ohne die Annahme eines „Sekretionsreizes" sich verstehen läßt. Da pharmakologische Agentien normale Vorgänge lediglich quantitativ beeinflussen, müßte ein Diuretikum offenbar die Filtration durch den Glomerulus steigern oder die Rückresorption in den Kanälchen hindern oder beides zugleich bewirken. Ersteres könnte auf verschiedene Weise zustande kommen: entweder durch Blutveränderung derart, wie ich es bereits a. a. O.[2]) ausgeführt habe, oder durch lokale Gefäßerweiterung in der Niere insbesondere im Glomerulusgebiet, wodurch in

1) Dieses Archiv. Bd. XLVIII. S. 410. 1902.

2) Loc. cit. S. 411.

der Zeiteinheit mehr Blut zur Filtration gelangt. Die Rückresorption andererseits könnte beeinträchtigt werden durch Lähmung der dieser Funktion dienenden Zellen — eine derartige Annahme hat bekanntlich von Sobieranski für die Koffeïnwirkung durch zahlreiche Versuche früher [1]) und auch ganz neuerdings [2]) wieder zu stützen gesucht.

Es ist nun die Frage, ob Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß das Phlorhizin eine der eben genannten Wirkungen ausübt d. h. als eigentliches Diuretikum wirkt. Wiederholte Blutuntersuchungen auf der Höhe der Phlorhizinwirkung haben mich darüber belehrt, daß eine Blutverdünnung nicht besteht — sie war auch a priori gar nicht zu erwarten. Ferner haben ganz neuerdings Pavy und Brodie [3]) in plethysmographischen Versuchen eine Volumvergrößerung der unter Phlorhizinwirkung gesetzten Niere vermißt, womit zum mindesten ein starkes Argument gegen die Annahme einer durch Phlorhizin bedingten Nierengefäßerweiterung gegeben ist.

Darnach sehen wir uns entweder zu der Annahme geführt, daß das Phlorhizin die rückresorbierenden Zellen lähmt oder daß es überhaupt kein Diuretikum ist, vielmehr die Diurese eine Folge der Glykosurie erregenden Wirkung also sekundär ist. Den Zusammenhang könnten wir uns im letzteren Fall vom Filtrationsstandpunkt aus folgendermaßen vorstellen: das Phlorhizin wirkt, wie ich an anderer Stelle zeigen konnte [4]) und wie es mittlerweile unabhängig davon durch die bereits genannten ganz anders gearteten Versuche von Brodie und Pavy in erfreulicher Weise bestätigt wurde, derart, daß es eine Abspaltung von Dextrose aus komplexen Verbindungen, in denen diese im Blut kreist, innerhalb der Kanälchenepithelien veranlaßt. Die so freigemachte Dextrose wird in das Lumen der Harnkanälchen sezerniert. Dort könnte sie nun analog den schwer resorbierbaren Salzen wirken, nämlich in normaler Menge durch den Glomerulus abfiltriertes Wasser festhalten und an der Resorption hindern. So käme natürlich eine Harnvermehrung zustande. Der Unterschied einer solchen Diurese gegenüber der durch die Salze der Glaubersalzgruppe oder durch intravenös eingeführte Dextrose bedingten besteht darin, daß Salze und Dextrose mit dem Wasser durch den Glomerulus filtrieren, während der Phlorhizinzucker erst zum Filtrat tritt. Ein derartiges Zustandekommen der Phlorhizindiurese hatte nach

1) v. Sobieranski, dieses Archiv. Bd. XXXV. S. 144. 1895.

2) Derselbe, Pflügers Archiv. Bd. 98. S. 135. 1903.

3) Brodie und Pavy, Journ. of physiol. Bd. XXIX. S. 467. 1903.

4) Loc. cit. S. 427.

Cushnys[1]) und meinen[2]) Untersuchungen über die Hinderung der Rückresorption von Wasser durch schwer resorbierbare Salze und Zucker schon a priori eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich, und ich sah auch eine Möglichkeit, die Frage zu entscheiden.

In früheren Versuchen[3]) hat sich gezeigt, daß jedesmal, wenn eine gesteigerte Filtration stattfindet also z. B. nach intravenöser Injektion von Salzen, gleichzeitig die im Blut freigelösten Substanzen z. B. die Chloride ebenfalls in vermehrter Menge im Harn auftreten. Wirkt also das Phlorhizin auf eine dieser Arten, was nach den obigen Auseinandersetzungen zum mindesten unwahrscheinlich war, so müssen während der Phlorhizindiurese auch die Chloride im Harn vermehrt sein. Wirkt das Phlorhizin nicht selbst diuretisch vielmehr der im Kanälchenlumen ausgeschiedene Zucker in der oben beschriebenen Weise, dann ist eine Änderung der Chloridausscheidung durch Phlorhizin nicht zu erwarten; denn der Filtrationsstrom im Glomerulus würde unverändert bleiben. Es wäre damit gleichzeitig die Möglichkeit einer Diurese durch isolierte Hinderung der Rückresorption von Wasser im Kanälchen dargetan.

Die Versuchsanordnung war gegeben: es waren lediglich die Chloride vor und während der Phlorhizinwirkung zu bestimmen. Zu den Versuchen wählte ich Hunde, da Kaninchen bereits auf die geringen zur Lösung des Phlorhizins notwendigen Natriumkarbonatmengen mit Diurese antworten. Die Chlorbestimmungen wurden nach Volhard-Salkowski[4]) ausgeführt. Von 7 ganz gleichmäßig ausgefallenen Versuchen teile ich die 3 folgenden mit.

Versuch I.

14. Mai. Hund, ♂, 15 kg.

Morphinäthernarkose. Blasenkanüle.

Zeit	Harn ccm	Cl Na mg	Bemerkungen
12 h. —12 h. 15 m.	4,5	27,5	—
12 h. 15—12 h. 30 m.	4,5		
12 h. 30—12 h. 45 m.	4,0	32,7	—
12 h. 45— 1 h.	5,0		
1 h. — 1 h. 15 m.	11,0	32,7	1 h. 5 m. 0,5 g Phlorhizin in 5 ccm 1 proz. Na_2CO_3 + 10 ccm 0,8 proz. NaCl.
1 h. 15— 1 h. 30 m.	13,0		

1) Cushny, Journ. of physiol. Bd. XXVII. S. 429. 1902.

2) Loc. cit. S. 431 ff.

3) Loc. cit. S. 421.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. III. S. 290. 1881.

Versuch II.

Hund, 15 kg. Harn durch Katheter gewonnen.

Zeit	Harn ccm	Chlornatrium mg	Bemerkungen
10—11	14	82,0	—
11—12	11	82,7	—
12—1	**23**	**70,9**	1 g Phlorhizin subkutan.
1—2	**25**	**63,1**	—

In beiden Versuchen blieb trotz der starken Steigerung der Harnmenge (um ca. 100 Proz.) jegliche Steigerung der Chloride aus.

Versuch III.

15. Mai 1903. Hund, 17 kg.

Morphinäthernarkose. Blasenkanüle.

Zeit	Harn ccm		ClNa		Bemerkungen
	Sa.	in 20 Min.	Sa.	in 20 Min.	
12^{40}—1	5	5,0	25,5	12,25	—
1 —1^{25}	6	4,8			
1^{25}—1^{45}	16	**16,0**	13,0	**13,0**	1^{25} 0,5 Phlorhiz. in 10 ccm 1 proz. Na_2CO_3.
1^{45}—2^{15}	21	**14,0**	18,0	**12,0**	—
2^{15}—2^{35}	22	**22,0**	18,9	**18,9**	2^{15} 20 ccm 20 proz. Glukoselösung.
2^{35}—3^{15}	15	7,5	10,9	5,45	—
3^{15}—3^{35}	3,5	3,5	9,4	9,4	3^{15} 0,5 Phlorhiz. in 10 ccm 1 proz. Na_2CO_3.
3^{35}—3^{55}	23,0	**23,0**	31,2	**31,2**	3^{35} 50 ccm 10 proz. Glukoselösung.

Der Versuch verlief wie die früheren. Nachträglich injizierte ich Glukose, irgend ein Salz hätte natürlich dasselbe geleistet, um mich in demselben Versuch von den Folgen gesteigerter Filtration für die Chloridausscheidung zu überzeugen. Sofort stiegen, wie nach den früheren Versuchen zu erwarten war, die Chloride mächtig an, und zwar bei einer an Ausgiebigkeit die durch Phlorhizin erzeugte kaum übertreffenden Diurese.

Aus dem Ausfall der Versuche können wir für unsere Fragestellung folgendes erschließen: da jedesmal bei gesteigerter Filtration die Chloride ansteigen, können wir zunächst mit Sicherheit aussagen, daß das Phlorhizin die Filtration nicht steigert, also keine Blutverdünnung und keine Gefäßerweiterung in der Niere setzt, was beides bereits aus den oben erwähnten Versuchen von Brodie und Pavy sowie von mir mit einiger Sicherheit hervorging. Der Vorgang muß also in die Kanälchenepithelien bezw. in das Kanälchenlumen verlegt werden. Hier könnten die Epithelien durch Phlorhizin die

Fähigkeit eingebüßt haben Wasser nicht aber Chloride zurückzuresorbieren. Wir benötigen aber diese komplizierte Annahme ebensowenig wie die von Brodie und Pavy auf Grund eines früher von mir mitgeteilten Versuches gemachte, die auf einen durch Phlorhizin bewirkten „Sekretionsreiz" hinausläuft, sondern wir schließen, daß das Phlorhizin kein direktes Diuretikum ist. Die Diurese kommt vielmehr durch eine indirekte Wirkung des Phlorhizins und zwar folgendermaßen zustande: der durch das Phlorhizin in den Epithelien freigemachte und ins Kanälchenlumen sezernierte Zucker hält vermöge seines Wasseranziehungsvermögens und seiner Schwerresorbierbarkeit das in normaler Menge durch den Glomerulus filtrierte Wasser im Kanälchen fest und hindert es an der Rückresorption; wir haben also einen Fall von einer Diurese, die lediglich durch behinderte Rückresorption von Wasser hervorgerufen wird. Da diese vom Filtrationsstandpunkt aus von vornherein wahrscheinlichste Erklärung mit den beobachteten Tatsachen sich deckt, erhält durch die vorliegenden Versuche natürlich auch die Filtrationstheorie eine starke Stütze.

Nachtrag.

Nach Abschluß meiner Mitteilung erhielt ich Kenntnis von einer soeben erschienenen, unter Ashers Leitung ausgeführten Arbeit von Tropp (Zeitschr. f. Biol. Bd. XLV. S. 143. 1903), auf die ich wegen ihrer nahen Beziehungen zu den Voraussetzungen der oben mitgeteilten Versuche näher eingehen muß. Während ich aus meinen dieser Mitteilung zugrunde liegenden früheren Versuchen geschlossen hatte, daß die im Blut frei gelösten Substanzen wie die Chloride mit dem Wasser durch den Glomerulus filtrieren, behauptet Tropp, daß das Scheidevermögen der Niere für Chloride ein aktiver Zellvorgang sei. Die Unterlage dieses Schlusses bilden Untersuchungen des Autors darüber, ob die Harnchloride durch Zelltätigkeit der Niere vermehrt werden. Diese herbeizuführen, injizierte Tropp Hunden intravenös Glykokoll und Benzoesäure in der Voraussetzung, daß die Niere diese synthetisiere. In der Tat will nun Tropp darnach Steigerung der Chloride und zwar, was das Entscheidende ist, ohne gleichzeitige Diurese gefunden haben.

Tropps Versuchsergebnisse scheinen mir aber keineswegs diesen Schluß zu rechtfertigen. Denn ganz im Gegensatz zu seiner Deutung geht aus den Versuchsprotokollen mit voller Klarheit hervor, daß

sich die Chloridausscheidung im wesentlichen nach dem Grad der jeweiligen Diurese richtet.

Tropp selbst hält seine Versuche nur für beweisend, falls nicht Zelltätigkeit mit Diurese konkurriert. Er stellte deshalb zunächst 2 Vorversuche an zur Entscheidung der Frage, ob vielleicht Natrium benzoicum allein zu Diurese führe. Beide Versuche ergaben tatsächlich gesteigerte Diurese. In Versuch I stieg die Diurese von 4, bezw. 4,8 während und nach der Injektion auf 7, bezw. 11,1, in Versuch II von 3, bezw. 2,5 auf 5, 4,5, 6. Tropp ist freilich anderer Meinung; denn er sagt: „Der erste Versuch scheint allerdings dafür zu sprechen, daß ein diuretischer Effekt zustande kommt, während der zweite eine diuretische Wirkung nicht erkennen läßt.“ Es folgen nun die 10 Hauptversuche (gleichzeitige Injektion von Glykokoll und Benzoesäure). In 9 davon ist das Verhalten von Harnmenge und Choridgehalt gleichsinnig.

In 6 tritt gleichzeitig mit dem Chloridanstieg eine wohlmarkierte Diurese ein. In Versuch III setzt der Anstieg der Diurese erst nach vollendeter Injektion ein, in den Versuchen V, VI, IX, X, XI gleichzeitig mit der Injektion und überdauert diese. Die absolute Chloridvermehrung verläuft analog — natürlich nicht proportional; in drei weiteren Versuchen, IV (hier fehlt eine Chloridbestimmung), VIII und XII, fehlt beides, Diurese und Chloridvermehrung. Nur in Versuch VII steigen die Chloride allein, also in 1 von 10 Versuchen. Und dieser Versuch verläuft insofern abnorm, als ohne ersichtlichen Grund die Diurese trotz Einlaufs gewaltiger NaCl-Mengen allmählich fast ganz versiegt.

Von diesen Versuchen sagt Tropp wörtlich: „In gleichem Sinn wie der letztere (nämlich der zweite Vorversuch, s. o.) sind alle übrigen (nämlich die soeben kritisierten) ausgefallen.“ Er gibt nur zu, daß 2 mal die Maximalwerte in den Nachperioden diejenigen der Vorperioden wesentlich übertreffen, was er auf andere Weise erklärt. Tropp kommt also zu Auslegungen seiner Versuche, denen ich auf Grund der von ihm gefundenen Tatsachen nicht beizupflichten vermag. Ich sehe vielmehr in den Versuchen eine erneute Bestätigung meiner früheren Untersuchung, nämlich Abhängigkeit der Chloridausscheidung von der Diurese.

Andererseits bedeuten meine oben mitgeteilten Phlorhizinversuche eine handgreifliche Widerlegung von Tropps Schlüssen; denn wir kennen kein mächtigeres Mittel, eine Aktivität der Niere im Sinne Ashers anzuregen, als das Phlorhizin; dies hat aber nicht im mindesten das Scheidevermögen der Niere für Chloride gesteigert.

Marburg a. L., September 1903.

XVIII.

Experimentelle Untersuchungen über die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse einiger Guajakolderivate (Guajakolkarbonat, Guajakolzimmtsäureäther, Guajakolsulfosäure, Guajakolglyzerinäther).

Von

Dr. phil. Th. Knapp und Dr. med. F. Suter, Basel.

Einleitung.

Obgleich die Behandlung der Lungenphthise, ebenso wie diejenige der anderen chronischen tuberkulösen Erkrankungen, soweit sie nicht eine chirurgische ist, ferner die der Konstitutionsanomalien, welche unter dem Namen der Skrophulose zusammengefaßt werden, heutzutage mit Vorzug eine diätetische und klimatische sein soll, so kann der Arzneischatz des Praktikers, der meist seinen Kranken nur zeitweise und vorübergehend diese kostspieligen Heilfaktoren zuwenden kann, doch nicht der Heilmittel entbehren, welche jederzeit und an jedem Orte, auch wenn der Kranke seinem Berufe nachgeht, Anwendung finden können. Es stehen ja allerdings heutzutage diejenigen Heilmittel im Zentrum des medizinischen Interesses, die aus Bakterienkörpern gewonnen sind, oder das Produkt von Immunisierungsversuchen des Tierkörpers darstellen. Ferner ist von Landerer die Behandlung der Tuberkulose mit intravenösen Injektionen von Zimmtsäure empfohlen worden, aber diese letzteren Methoden ermangeln einesteils noch der allgemeinen Anerkennung, und anderenteils finden sie wegen der Kostspieligkeit ihrer Anwendung eine vielleicht zu bedauernde Beschränkung; auf jeden Fall beseitigen auch sie das Bedürfnis nach Medikamenten, welche überall, auch in den einfachsten Verhältnissen, gefahrlos angewendet werden können, einstweilen noch nicht.

Unter den Medikamenten, welche sich schon seit langem, und auch heute noch, eines größern Ansehens in der Phthiseotherapie erfreuen, steht obenan das Kreosot und sein Hauptbestandteil, das

Guajakol. Es machen leider die unangenehmen Eigenschaften dieser zwei Substanzen, nämlich die Ätzwirkung, der überaus schlechte Geschmack und auch die Wasserunlöslichkeit, nicht nur die Verordnung recht schwierig, sondern veranlassen sehr oft den Kranken, das Medikament nach kurzer Zeit nicht mehr zu nehmen.

Die Fortschritte der organischen Chemie haben es allerdings unmöglich gemacht, an Stelle der ursprünglichen Körper mit ihren unangenehmen Eigenschaften solche zu setzen, welche wohl die gleiche Wirkung wie die primären besitzen, nicht aber deren unangenehme Nebenwirkungen.

Da den größten Erfolg in dieser Hinsicht entschieden das Salolprinzip von Nenki hatte, das bezweckt, die ätzende Wirkung der Phenole und aromatischen Säuren aufzuheben durch Einführung eines neutralen Esters dieser Substanzen in den Organismus, der im Darm dann langsam gespalten wird, so ist es selbstverständlich, daß auch beim Kreosot und Guajakol dieser Weg eingeschlagen wurde. Eine Unmasse von Derivaten, besonders des Guajakols, entstanden, welche mit mehr oder weniger Erfolg als Ersatzmittel für diese Substanz empfohlen wurden. Leider waren oft merkantile Interessen bei der Empfehlung neuer Derivate in erster Linie maßgebend, und nur nebenbei wurde die Frage berücksichtigt, ob die empfohlenen Substanzen tatsächlich auch die Rolle des Guajakols spielen konnten. Denn wir verlangen von einem Ersatzmittel des Guajakols nicht nur, daß ihm die oben erwähnten unangenehmen Eigenschaften nicht anhaften, sondern daß dasselbe im Organismus wieder Guajakol abspalte oder anderweitige chemische Veränderungen erleide, welche darauf hindeuten, daß die Molekel nicht unangreifbar sei und so wirkungslos den menschlichen Körper passiere. Wir besitzen einstweilen keine Erfahrungen, welche wissenschaftlicher Kritik standhalten, darüber, ob Guajakolderivate, die im Organismus keine chemische Umwandlung erleiden, therapeutisch irgendwelchen Wert haben. Gewöhnliche klinische Erfahrungen und Beobachtungen können in solchen Fällen eigentlich nicht genügen. Deshalb scheint es uns einstweilen das Richtige, von jedem als Ersatzmittel des Guajakols empfohlenen Guajakolderivat zuerst zu verlangen, daß sich dasselbe im Organismus wieder spalte.

Wir haben eine Reihe von Guajakolderivaten von diesem Gesichtspunkt aus einer genauen Untersuchung unterzogen, um uns über deren Brauchbarkeit ein Urteil zu bilden. Wir haben von

klinischen Versuchen ganz Abstand genommen und einfach durch physiologisch-chemische Untersuchungen die Frage zu entscheiden gesucht, inwiefern die untersuchten Substanzen den oben aufgestellten Anforderungen entsprechen. Hierbei haben wir sorgfältig darauf geachtet, nur solche Guajakolderivate in den Kreis unserer Untersuchungen zu ziehen, welche die schon erwähnten unangenehmen Eigenschaften des reinen Guajakols — Ätzwirkung und übler Geschmack — nicht besitzen. Es schien uns endlich auch sehr wichtig zu sein, speziell wasserlösliche Präparate in den Kreis unserer Untersuchungen zu ziehen, da diese Eigenschaft die therapeutische Anwendung eines Medikamentes ungemein erleichtert.

Ob ein Guajakolderivat den letztgenannten Forderungen, welche mehr äußerer Natur sind, genügt, läßt sich schnell entscheiden. Anders verhält es sich mit der Frage der Spaltbarkeit im Organismus. Hier führen Verdauungsversuche, und wenn diese nicht genügen, nur Untersuchungen am menschlichen Körper zum Ziele.

Es ist das Verdienst Baumanns (1), nachgewiesen zu haben, daß Phenole, welche aus dem Darm in die Blutbahn aufgenommen werden, zu einem Teil an Schwefelsäure gebunden zur Ausscheidung im Urin gelangen. Nach der Eingabe von Guajakol z. B. bemerkt man regelmäßig ein Ansteigen der Menge der Ätherschwefelsäuren im Urin, hervorgerufen durch die Ausscheidung von Guajakol-Ätherschwefelsäure. Ein weiterer Teil des Guajakols wird an Glykuronsäure gebunden, ein weiterer in noch unbekannter Form und endlich ein Teil als freies Guajakol im Urin ausgeschieden.

Eschle (2) fand nach Eingabe von reinem Guajakol bei verschiedenen Individuen verschiedene Mengen an Schwefelsäure gebunden wieder. Die Zahlen schwanken zwischen 12 und 75 Proz., im Mittel verlassen etwa 50 Proz. des eingegebenen Guajakols den Organismus in Form der Ätherschwefelsäure. Bei Hensel (3) betragen die entsprechenden Zahlen 24 Proz. und 40,5 Proz. Ein ungefähr gleichgroßer Teil wird im Urin in anderer Form ausgeschieden (Eschle, l. c. S. 219). Wir haben einen orientierenden Versuch mit Guajakol angestellt und 54,6 Proz. des eingegebenen Medikamentes, an Schwefelsäure gebunden, im Urin wiedergefunden. Wir lassen den Versuch hier folgen, da er als Beispiel dienen kann, wie sich die Verhältnisse der Schwefelsäureausscheidung gestalten, wenn reines Guajakol in medikamentöser Dosis eingenommen wird. Wir bemerken noch, daß die Schwefelsäurebestimmungen nach den Angaben Salkowskis (4) ausgeführt wurden und fast alle Zahlen Mittelwerte aus Doppelbestimmungen sind.

Versuch I (Gerber). 4 Tage lang je 1,0 Guajacolum pur.

Datum. Aug. 1898	Urin-menge	Gesamte H_2SO_4-Menge a + b	Ungepaarte H_2SO_4 a	Gepaarte H_2SO_4 b	$\frac{a}{b}$	Medikamente
10.	1730	2,9404	2,7947	0,1557	17,9	—
11.	1640	3,1013	2,9647	0,1366	21,7	—
12.	1710	2,3159	1,8024	0,5135	3,5	1,0 Guajakol.
13.	1350	2,2769	1,7806	0,4963	3,6	do.
14.	1830	3,8754	3,2381	0,6373	5,1	do.
15.	1910	3,3475	2,6839	0,6636	4,0	do.

Im Mittel beträgt in diesem Versuche die Menge der Ätherschwefelsäuren an den Normaltagen 0,1461, an den Tagen mit 1,0 Guajakol 0,5775. Wenn man aus der letzteren Zahl nach Abzug der Ätherschwefelsäure des Normaltages die an H_2SO_4 gebundenen Guajakolmengen ausrechnet, so erhält man 2,8134 g von 4,0, welche eingenommen wurden, oder 54,6 Proz.

Wenn wir die Methode der Ätherschwefelsäurebestimmung zur Bestimmung des Guajakols bei Resorptionsversuchen benützen wollen, so müssen wir uns demnach klar sein, daß die Methode auch bei der Einnahme von reinem Guajakol nur etwa die Hälfte des eingenommenen mißt, wenn wir den Angaben Eschles folgen. Nach Hensel allerdings (Tabelle XVII) wird bei kleinen Guajakolgaben fast alles Guajakol an H_2SO_4 gebunden, bei großen relativ weniger. Wir selbst fanden in einem Falle 52,8 Proz. des in den Organismus gebrachten Guajakols an H_2SO_4 gebunden und 22 Proz. in anderer Form ausgeschieden (Versuch XV). Die Methode der Schwefelsäurebestimmung gibt deshalb keine absoluten Werte, sondern nur solche, die untereinander vergleichbar sind, wenn es sich um die Untersuchung verschiedener Präparate handelt; die Methode ist dahin einfach und genau.

Wollen wir absolute Werte, so müssen wir das im Urin ausgeschiedene Guajakol als solches bestimmen. Eschle hat (l. c. S. 213) das Guajakol aus dem Urin rein dargestellt und gemessen, Hensel (S. 32) verfuhr nach der gleichen Methode, hat aber das gewonnene Guajakol gewogen. Solche Bestimmungen sind aber schwierig und zeitraubend und eignen sich kaum für längere Untersuchungsreihen. Wir selbst haben das Guajakol durch Titration bestimmt.

Methode der Guajakolbestimmung. Versetzt man eine schwachsaure Lösung von salzsaurem p-nitrodiazobenzol (aus p-Nitranilin durch Diazotierung erhalten) mit einer Lösung von Gua-

jakol bei Gegenwart von Natriumazetat, so bildet sich ein unlöslicher, gelber Azofarbstoff. Fährt man mit dem Zusatz von p-Nitrodiazobenzol so lange fort, bis eine filtrierte Probe mit einer alkalischen Lösung der R-Säure eben einen roten Azofarbstoff bildet, so entspricht eine Molekel des Diazokörpers genau einer Molekel Guajakol. Es entspricht also 1 ccm p-Nitrodiazobenzol $^1/_{10}$ normal 0,0124 g Guajakol. Zur Bestimmung des Endpunktes der Titration läßt sich besonders gut die Tüpfelreaktion auf Filtrierpapier gebrauchen, indem der kleinste Überschuß des Diazokörpers beim Zusammenfließen mit der R-Säure eine rote Färbung bildet. Kontrolluntersuchungen mit absolut reinem Guajakol bestätigten die Zuverlässigkeit dieser Methode der Guajakolbestimmung. Zur Kontrolle wurden 20 ccm einer genau 1 proz. Guajakollösung mit 5 ccm 40 proz. Essigsäure und 20 ccm 10 proz. Natriumazetat versetzt. Es wurden gebraucht 16,5 ccm $^1/_{10}$ N. p-Nitrodiazobenzol, was einem Guajakolgehalt von 0,998 Proz. entspricht.

Von den Guajakolderivaten, welche von uns untersucht wurden, geben Guajakolkarbonat, Guajakolzimmtsäure und Guajakol-Glyzerinäther keine Reaktion mit p-Nitrodiazobenzol, weil keine freie OH-Gruppe vorher vorhanden ist, im Gegensatz zum guajakolsulfosauren Kali, welches unter gleichen Umständen einen in schwacher Säure löslichen gelbbraunen Azofarbstoff bildet.

Will man etwa vorhandenes freies Guajakol im Urin bestimmen, so säuert man denselben schwach an, versetzt mit Natriumazetat und fällt mit p-Nitrodiazobenzol. Um das an H_2SO_4 gebundene Guajakol zu erhalten, versetzt man den Urin stark mit Säure, treibt das Guajakol mit Wasserdampf über und titriert dasselbe im Destillat.

Wir haben uns bei unsern Versuchen vorwiegend der Schwefelsäurebestimmung bedient. Da wir für jedes untersuchte Präparat eine Anzahl von Versuchsreihen ausgeführt haben, und dieselben immer an den gleichen Versuchspersonen vorgenommen wurden, suchten wir diejenigen Fehler, die sich durch die Verschiedenheiten des individuellen Resorptionsvermögens ergeben, auszuschließen. Da ferner die verschiedenen Präparate immer in der gleichen Dosis gegeben wurden, so dürfen wir wohl, ohne große Fehler zu begehen, die Resultate der verschiedenen Versuchsreihen, soweit dies für unsere Zwecke überhaupt nötig ist, ohne weiteres miteinander vergleichen.

Wir haben folgende Guajakolderivate in den Bereich unserer Untersuchungen gezogen:

1. Guajakolkarbonat $CO(OC_6H_4OCH_3)_2$.

2. Guajakolsulfosaures Kali $C_6H_3 . OCH_3 . OH . SO_3K$.

3. Guajakolglyzerinäther $C_6H_4 < \genfrac{}{}{0pt}{}{O . C_3H_7O_2}{OCH_3}$.

4. Guajakolzimmtsäureäther

$$C_6H_5CH = CHCO . O . C_6H_4OCH_3.$$

Das Guajakolkarbonat, ein Präparat, das sich von seiten der praktischen Ärzte eines großen Zutrauens erfreute und noch erfreut, haben wir in erster Linie untersucht, um ein Paradigma für ein gut wirksames Präparat zu haben. Die Guajakolsulfosäure haben wir in Betracht gezogen, weil sie als Kalisalz unter dem Namen Thiokoll heute vielfach Verwendung findet. Dasselbe wird sehr verschieden beurteilt; auf der einen Seite Stimmen, welche dem Präparat vom chemisch-physiologischen Standpunkte aus von vornherein jede Wirksamkeit absprechen (wie neulich Sahli, Korr.-Bl. für Schweizer Ärzte, S. 553, 1903); auf der andern Seite klinische Erfahrungen, welche scheinbar an der Brauchbarkeit des Präparats nicht zweifeln lassen.

Der Zimmtsäureäther spaltet neben Guajakol im Organismus Zimmtsäure ab, welche in der Phthiseotherapie von Landerer sehr empfohlen wird. Das Mittel hat, soviel wir wissen, bis jetzt kaum Verwendung gefunden. Jedenfalls ist es in bezug auf seine Wirksamkeit nie genauer untersucht worden.

Der Glyzerinäther des Guajakols, ein leicht lösliches Präparat, schien sich uns speziell wegen seiner Wasserlöslichkeit und wegen seiner Zusammensetzung zur Untersuchung zu empfehlen. Die Substanz ist im Guajamar und in dem neuerdings in den Handel gebrachten Oreson enthalten.

Das Guajakolkarbonat ist unlöslich in Wasser, in verdünnten Säuren und in verdünnten Alkalien. Bei der Destillation mit Wasserdampf spaltet sich dasselbe.

1 g Soda, 1 g Guajakolkarbonat und 100 ccm Wasser ergab ein Destillat, welches in den ersten 250 ccm 0,62 g = 68 Proz. des im Karbonat enthaltenen Guajakols enthielt.

Der Zimmtäther des Guajakols ist ebenfalls ganz unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien. Er spaltet sich schwerer beim Destillieren aus Sodalösung als das Karbonat. Das Destillat aus 1,0 Zimmtäther und 1 Soda + 100 ccm Wasser enthielt in den

ersten 250 ccm 0,1364 Guajakol = 27,9 Proz.
zweiten 250 „ 0,1426 „ = 29,2 „
dritten 250 „ 0,0806 „ = 16,5 „

des im Zimmtsäureäther enthaltenen Guajakols.

Beim Digerieren im Brutschrank bei 37° spalten sich aus Zimmtäther, wie aus dem Karbonat, nur unmeßbare Mengen von Guajakol ab.

Die Guajakolsulfosäure ist leicht löslich in Wasser; sie ist außerordentlich stabil. Die Sulfogruppe wird weder durch Säuren, noch durch Alkalien, noch durch Destillation im Dampfstrom abgespalten.

Der Guajakolglyzerinäther wird durch verdünnte Säuren und Alkalien nicht angegriffen, auch nicht bei der Destillation aus saurer Lösung. Konzentrierte Salzsäure und Natronlauge zerlegen den Glyzerinäther langsam beim Erwärmen.

Wie oben schon erwähnt, reagieren die drei Äther nicht mit p-Nitrodiazobenzol, die Sulfosäure gibt einen löslichen Farbstoff. Es ist das sehr wichtig zum Nachweis von freiem Guajakol neben unverändertem Ausgangsmaterial.

1. Guajakolkarbonat.

Über die Zersetzung des Guajakolkarbonats im Organismus besitzen wir die sorgfältigen Untersuchungen Eschles, mit welchen die von uns vorgenommenen Untersuchungen übereinstimmen. Eschle fand, daß Guajakolkarbonat durch die Fäulnisvorgänge im Darme gespalten wird, und daß von dem in ihm enthaltenen Guajakol 22 bis 66 Proz. im Urin ausgeschieden werden. Das Präparat scheint um so besser ausgenützt zu werden, in je kleineren Dosen und je häufiger die Verabreichung erfolgt. Eschle glaubt, daß die Erklärung für diesen auffälligen Umstand in der Beschränkung der Darmfäulnis liege, welche durch das freiwerdende Guajakol verursacht wird.

Wir haben zum Vergleich mit den später zu erwähnenden Präparaten ebenfalls einige Verdauungsversuche ausgeführt und konstatiert, daß dem Guajakolkarbonat fäulnishemmende Wirkungen zukommen, die auf die Abspaltung des Guajakols zurückzuführen sind. Ein Gemisch von Pankreatin in 1 Proz. Soda zeigt, gegenüber einem gleichen Gemisch, dem 1 Proz. Guajakolkarbonat zugesetzt wird, einen widerlichen Geruch, bei der Destillation mit Wasserdampf zeigt sich die Anwesenheit von Fäulnisgasen im ersten Gemisch durch starkes Schäumen an. Wir haben nach unserer Methode in einem Gemisch von 1 Proz. Sodalösung (200,0) mit Pankreatin und Guajakolkarbonat (1,0) die Guajakolbestimmung, nachdem die Mischung mehrere Tage bei 37° gehalten wurde, gemacht und gefunden, daß nur 0,04 g von dem in 1,0 Guajakolkarbonat enthaltenen Guajakol abgespalten worden war.

Eschle (S. 217) hat in einem ähnlichen Versuche 0,4 g Guajakol

aus 1 g Karbonat erhalten. Wir vermuten, daß Eschle den Fehler begangen hat, aus dem alkalischen Verdauungsgemische zu destillieren, während wir das freie Guajakol mit Nitrodiazobenzol ausfällten; destilliert man aus Sodalösung, die Guajakolkarbonat enthält, so geht, wie weiter oben erwähnt wurde, reichlich Guajakol über, das sich unter diesen Bedingungen aus dem Karbonat abspaltet. Jedenfalls hat Eschle mit Recht betont, daß ein künstlicher Verdauungsversuch uns absolut keine Schlüsse auf die Vorgänge im Darmkanal erlaubt, denn das Guajakolkarbonat wird im Darmkanal ziemlich ausgiebig gespalten.

Wir führen hier die Resultate einer Anzahl von Versuchen an, bei welchen nach Einnahme von Guajakolkarbonat in verschiedenen Dosen die Menge des an Schwefelsäure gebundenen Guajakols bestimmt wurde. Bevor das Guajakolkarbonat genommen wurde, wurde jeweils einige Tage lang die normale Ätherschwefelsäure bestimmt und dann von den Guajakolkarbonat-Tagen abgezogen:

a) 1,0 Guajakolkarbonat pro die, 4 Tage lang, gaben 54,6 Proz. des in dem Mittel enthaltenen Guajakols im Urin an Schwefelsäure gebunden;
b) 1,0 Guajakolkarbonat pro die, 4 Tage lang, gaben 66,3 Proz.;
c) 1,0 Guajakolkarbonat pro die, 5 Tage lang, gaben 43,5 Proz.;
d) 1,0 Guajakolkarbonat pro die, 4 Tage lang, gaben 60,0 Proz.;
e) 20,0 Guajakolkarbonat, an 7 Tagen genommen, gaben 21,2 Proz.;
f) 20,0 Guajakolkarbonat, an 4 Tagen genommen, gaben 9,98 Proz. des in denselben enthaltenen Guajakols.

Wie sich aus diesen Zahlen ergibt, finden sie sich in völliger Übereinstimmung mit Eschle; nur ist bei uns die untere Grenze noch tiefer: Bei Eschle liegen die Werte zwischen 22 und 66 Proz., bei uns zwischen 9,98 und 66 Proz.; der Unterschied liegt wohl darin, daß Eschle nicht so große Dosen angewendet hat wie wir. Aus den Versuchen ergibt sich jedenfalls, wenn sie als Vergleichsobjekt mit den später zu erwähnenden dienen sollen, daß von dem Guajakol, das in Form von Guajakolkarbonat in Dosen eingenommen wird, die vom Organismus gut zu bewältigen sind, ca. 50 Proz. im Urin als Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden.

2. Guajakolsulfosaures Kalium.

Wir haben in zweiter Linie dieser Verbindung unsere Aufmerksamkeit zugewandt, weil sie in Form von Sirolin und unter dem Namen Thiokoll eine ausgedehnte therapeutische Verwendung

gefunden hat. Das Präparat besitzt in hervorragendem Maße den Vorteil der Wasserlöslichkeit und hat keine unangenehmen Eigenschaften. Eine Durchsicht der Literatur über diesen Körper, auf die wir hier nicht eintreten wollen, da wir ja ganz einseitig unsere Untersuchungen der Frage gewidmet haben, inwieweit die Guajakolderivate im Organismus sich verändern, läßt uns sehr geteilte Angabe finden. Nach klinischen Untersuchungen wird das Mittel warm empfohlen, vom pharmakologisch-chemischen Standpunkt aus wird demselben von vornherein jede Wirksamkeit abgesprochen. Nach allgemein pharmakologischen Erfahrungen werden physiologisch wirksame Substanzen durch Eintritt einer Sulfogruppe unwirksam und verlieren ihre giftigen Eigenschaften (Fränkl, S. 72 u. 443).

Für uns erhebt sich nun aber doch die Frage, ob aus den guajakolsulfosauren Salzen im Organismus etwa Guajakol abgespalten wird. Bis jetzt, soviel wir wissen, hat diese Frage noch keine Antwort erhalten.

Wir haben in einer Reihe von Reagenzglasversuchen die Probe angestellt, ob aus dem guajakolsulfosauren Alkali, Guajakol durch die Einwirkung von Pankreasferment und der Fäulnis abgespalten wird. Es wurde zu diesem Zwecke sowohl aktives, trockenes Pankreaspulver, als zerhacktes Kalbspankreas in 1 proz. Sodalösung mit dem Präparate längere Zeit im Brutschrank bei 37° gehalten und dann auf Guajakol untersucht. Das Ergebnis war stets ein negatives.

Es fiel bei diesen Versuchen sehr auf, daß dem Thiokoll jede fäulnishemmende Wirkung fehlt, während dieselbe den andern untersuchten Guajakolpräparaten in hohem Maße zukommt. Die Pankreassodalösung mit Thiokoll zeigte den bekannten, unangenehmen, fauligen Geruch der faulenden Pankreas und entwickelte Gase, während die Proben mit Guajakolkarbonat, Guajakolglyzerin- und Zimmtsäureäther nicht rochen und keine Gase entwickelten.

Der negative Ausfall dieses Versuches, ebenso wie die oben ausgeführten theoretischen Überlegungen, beweisen die Wertlosigkeit des Thiokolls nicht. Der erstere beweist hingegen die Richtigkeit der Theorie, daß der Eintritt einer Sulsogruppe die Phenole wirkungslos mache. Denn das stark antiseptisch wirkende Guajakol ist dadurch, obschon das Hydroxyl intakt bleibt, seiner antiseptischen Eigenschaften völlig verlustig gegangen.

Es bleibt nun des weiteren die Frage zu beantworten: Wird aus der Sulfosäure im Organismus wieder Guajakol regeneriert?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde ein Versuch gemacht, bei dem täglich 3 g guajakolsulfosaures Kali eingenommen wurde.

Versuch II. Mit 3,0 guajakolsaurem Kalium.

Datum März 1903	Urinmenge in 24 Stunden	Gesamt-H_2SO_4 des Urins in 24 Stunden a + b	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
10.	1620	2,72	2,5887	0,1313	19,7	—
11.	1700	2,98	2,8451	0,13495	21,1	3,0 g guajakol-sulfos. Kali.
12.	1370	2.581	2,4642	0,1168	21,1	do.
13.	1340	2,716	2,6034	0,1126	23,1	—

Aus diesen Versuchen ergibt sich zur Evidenz, daß aus der Guajakolsulfosäure im Darmkanal kein Guajakol abgespalten wird, denn die Ätherschwefelsäuren des Urins zeigen, bei der Einnahme von 3 g der Verbindung, keine Vermehrung.

Auch ein Versuch, direkt im Urin vom 11. März Guajakol nachzuweisen, mißlang. Es wurden 500 ccm des angesäuerten Urins im Wasserdampf destilliert, im Destillat wurde aber kein Guajakol aufgefunden.

Die Beurteilung der Verbindung, wie sie aus theoretischen Überlegungen und nach dem Ausfall der künstlichen Verdauungsversuche gemacht wurde, bestätigt sich also durch den Ausfall der Versuche am Menschen; die Guajakolsulfosäure wird im Organismus nicht gespalten; ob sie sonstwie oxydiert wird, scheint unwahrscheinlich; voraussichtlich passiert sie den Organismus unverändert.

3. Guajakolglyzerinäther.

Der Guajakolglyzerinäther ist der Hauptbestandteil des Guajamar des unter dem Namen Oreson seit einiger Zeit gebrauchten Produktes. Er besitzt den Vorteil der leichten Wasserlöslichkeit, hat keinerlei ätzende Eigenschaften, einen stark bitteren Geschmack, und wird vom menschlichen Organismus anstandslos in großen Dosen ertragen (12 g pro die). Der bittere Geschmack des Präparates ist für Kranke unangenehm. Dagegen gelingt es leicht, durch passende Korrigentien und in geeigneter Verdünnung, denselben soweit zu verdecken, daß das Mittel zu einem vorzüglichen Stomachikum wird. Zu unsern Versuchen haben wir stets das reine Präparat gewählt und in Oblaten ohne Beschwerden ertragen.

Wir haben den Guajakolglyzerinäther erst im künstlichen Verdauungsgemisch geprüft. Im Gegensatz zur Guajakolsulfosäure, und in Übereinstimmung mit dem Guajakolkarbonat entfaltet derselbe fäulnishemmende Eigenschaften, indem das Verdauungsgemisch keinen üblen Geruch annimmt und keine Gase entwickelt. Während nun aber beim Karbonat diese Eigenschaften durch Abspaltung von Guajakol zu erklären sind, besitzt der Guajakolglyzerinäther als solcher fäulnishemmende Eigenschaften, denn es ist im Verdauungsgemisch kein Guajakol nachweisbar.

Über die Vermehrung der Ätherschwefelsäure im Urin nach Einnahme des Glyzerinäthers geben die folgenden Versuche Aufschluß. Dieselben sind entsprechend der Tabelle I angelegt, ohne weiteres verständlich. Wir haben den Glyzerinäther besonders gründlich studiert, weil wir uns gerne über die Resorptionsverhältnisse eines wasserlöslichen Präparates genau orientieren wollten und die Sulfosäure als nicht spaltbar, uns nicht dazu dienen konnte.

Versuch III. Dr. Suter mit 1,0 Guajakolglyzerinäther.

Datum 1902	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 des Urins in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
28. Sept.	2310	2,8614	2,5965	0,2679	9,7	—
29. „	1650	2,6565	2,4222	0,2343	10,3	—
30. „	1100	2,5410	2,2968	0,2442	9,4	1,0 Guajakolglyzerinäther.
1. Okt.	2540	2,5451	2,3345	0,2106	11,1	—
2. „	2270	2,4970	2,3075	0,1895	12,2	—
3. „	2090	2,3241	2,1111	0,2132	9,9	—

Aus diesem Versuche ergibt sich:

Ätherschwefelsäure am Medikamenttage . . .	0,2442
Mittel der Äther H_2SO_4 von 5 Normaltagen . .	0,2231
Differenz zugunsten des Medikamenttages . .	0,0211.

Diese Differenz entspricht 0,0423 g Glyzeringuajakoläther oder 4,23 Proz. des eingenommenen. Das Verhältnis $\frac{a}{b}$ war an den Normaltagen im Mittel 10,6, am Medikamenttage 9,4.

Versuch IV. Müller mit 1proz. Guajakolglyzerinäther.

Datum 1902	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 des Urins in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
28. Sept.	2140	3,5053	3,2742	0,2311	14,1	—
29. „	1750	2,3310	2,1646	0,1664	13,1	—
30. „	1900	3,9558	3,6763	0,2795	13,2	1proz. Guajakolglyz.-Äther
1. Okt.	1900	3,5625	3,3668	0,1957	17,2	—
2. „	2000	4,1480	3,9052	0,2428	16,1	—
3. „	2500	3,4225	3,1500	0,2725	11,6	—
4. „	2100	4,2630	3,9732	0,2898	13,7	—

Aus diesem Versuche ergibt sich:

Ätherschwefelsäure des Medikamenttages . . . 0,2795
Mittel der Äther H_2SO_4 an 6 Normaltagen . . 0,2331
Differenz zugunsten des Medikamenttages . . 0,0464

welche H_2SO_4-Menge 0,0937 Guajakolglyzerinäther entspricht, oder 9,4 Proz. der eingenommenen. Die Verhältniszahl $\frac{a}{b}$ war an den Normaltagen im Mittel 14,3, am Medikamenttage 13,2.

Versuch V. Dr. Knapp mit 1,0 Guajakolglyzerinäther.

Datum Sept. 1902	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 des Urins in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
20.	1280	2,092	1,992	0,100	19,9	—
21.	1690	2,432	2,301	0,131	17,6	—
22.	1540	2,427	2,305	0,122	18,9	—
23.	1520	2,291	1,186	0,105	20,1	—
24.	2500	2,325	2,117	0,208	10,2	1,0 Guajakolglyzerinäther.
25.	1620	2,400	2,272	0,128	17,7	—
26.	1280	2,327	2,223	0,104	21,4	—
27.	1880	2,463	2,346	0,117	20,1	—
28.	2020	2,777	2,672	0,105	25,4	—

Aus diesem Versuche ergibt sich:

Ätherschwefelsäure des Medikamenttages . . 0,208
Mittel der Ätherschwefelsäure an 8 Normaltagen 0,115
Differenz zugunsten des Medikamenttages . . 0,093

welche H_2SO_4-Menge 0,187 Glyzerinäther entspricht, oder 18,7 Proz. des eingenommenen. Die Verhältniszahl $\frac{a}{b}$ war an den Normaltagen im Mittel 20,2, an dem Medikamenttage 10,2.

Versuch VI. Dr. Knapp mit je 1,0 Guajakolglyzerinäther an 2 Tagen.

Datum Sept. 1902	Urinmenge in 24 Std	Gesamt-H_2SO_4 des Urins in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
1.	1500	3,09	2,979	0,111	26,8	—
2.	1000	2,32	2,248	0,072	31,2	—
3.	1500	2,58	2,484	0,096	25,9	—
4.	1600	2,60	2,432	0,168	14,5	1,0 Guajakolglyzerinäther.
5.	2000	2,43	2,245	0,185	12,1	do.
6.	2000	2,03	1,921	0,109	17,7	—
7.	1200	2,641	2,497	0,144	17,3	—

Aus diesem Versuche ergibt sich:

Äther H_2SO_4 der zwei Medikamenttage 0,353
Mittel der Äther H_2SO_4 an 5 Normaltagen für 2 Tage 0,212
Äther H_2SO_4 zugunsten der Medikamenttage . . . 0,141

welche H_2SO_4-Menge 0,283 Glyzerinäther entspricht oder 14,2 Proz. des eingenommenen. Die Verhältniszahl $\frac{a}{b}$ war an den Normaltagen im Mittel 23,8, an den Medikamenttagen im Mittel 13,3.

Versuch VII. Dr. Suter mit 3,0 Guajakolglyzerinäther.

Datum Okt. 1902	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 des Urins in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{h}$	Medikament
7.	1600	2,5312	2,3184	0,2128	10,9	—
8.	1600	2,6208	2,4326	0,1882	12,9	—
9.	2070	2,8856	2,5215	0,3641	6,9	3,0g Guajakolglyzerinäther.
10.	1710	2,6009	2,4012	0,1997	12,0	—
11.	1920	2,3674	2,1650	0,2024	10,7	—
12.	2480	1,8763	1,6968	0,1795	9,5	—
13.	2090	2,6689	2,4116	0,2573	9,3	—
14.	1910	2,6467	2,4322	0,2145	11,3	—

Die Durchsicht der Resultate dieser fünf Versuche zeigt daß, nach Einnahme des Guajakolglyzerinäthers, die Ätherschwefelsäure des Urins eine mäßige, bald größere, bald geringere Zunahme erfährt. Um zu sehen, ob Unterschiede zu konstatieren sind, wenn man tagsüber oft kleine Dosen einnimmt, haben wir einige Versuche zur Orientierung in dieser Frage angestellt, die wir hier folgen lassen:

Versuch IX. Dr. Knapp, Einnahme von täglich 6mal 0,05 g Guajakolglyzerinäther während 4 Tagen.

Datum Dez. 1902	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 des Urins in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
1.	1400	2,72	2,6018	0,1182	22	—
2.	1780	2,42	2,2955	0,1245	19,2	—
3.	1760	2,28	2,141	0,139	15,3	6mal 0,05 Guajakolglyzerinäther.
4.	2109	2,82	2,678	0,142	19,0	—
5.	1600	2,72	2,577	0,143	18,4	—
5.	2050	3,01	2,855	0,155	18,5	—

Aus diesem Versuch beträgt das Mittel der Ausscheidung der Äther-H_2SO_4 an den 2 Normaltagen 0,1213. Die Zunahme der Äther-H_2SO_4-Ausscheidung der 4 Medikamenttage gegenüber den Normaltagen in toto 0,0938 H_2SO_4. Das entspricht 0,1895 Glyzerinäther oder 15,8 Proz. des Eingenommenen. Die Verhältniszahl ist im Mittel der Normaltage 20,6, der Medikamenttage 17,8.

Versuch X. Müller, 4 Tage lang 3mal 0,2 Guajakolglyzerinäther.

Datum Dez. 1902	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 des Urins in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
1.	1400	3,7689	3,5421	0,2268	15,4	—
2.	1350	4,2961	4,1031	0,1930	21,1	—
3.	1470	4,3954	4,2308	0,1646	25,6	—
4.	1700	4,6240	4,3435	0,2805	15,5	3mal 0,2 Guajakolglyzerinäther.
5.	1950	4,2276	3,9017	0,3159	12,2	do.
6.	2100	4,0330	3,7159	0,3171	11,6	do.
7.	1200	3,3791	3,0995	0,2796	11,6	do.

In diesem Versuche betrug am Normaltage die Ausscheidung der Äther H_2SO_4 0,1984. Die Vermehrung dieser Ausscheidung gegen-

über den Normaltagen betrug an den 4 Medikamenttagen 0,3995 g, was 0,80715 Glyzerinäther entspricht, oder 29,6 Proz. des Eingenommenen. Die Verhältniszahl betrug im Mittel der Normaltage 20,7, und im Mittel der Medikamenttage 12,7.

Versuch XI. Dr. Suter, 4 Tage lang 3mal 0,1 Guajakolglyzerinäther täglich.

Datum Dez. 1902	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4-Menge in 24 Std.	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
1.	1490	2,7356	2,4435	0,2921	8,4	—
2.	2260	2,6442	2,3798	0,2644	9,15	—
3.	1790	2,4952	2,2457	0,2495	8,9	—
4.	1860	2,8755	2,6058	0,2697	9,66	3mal 0,1 Guajakolglyzerinäther.
5.	1610	2,5961	2,3208	0,2753	8,4	do.
6.	2250	2,3580	2,1060	0,2520	8,4	do.
7.	2110	2,8358	2,5065	0,3293	7,6	do.

Bei diesem Versuche betrug die Äther-H_2SO_4 der Normaltage im Mittel 0,2686; die Vermehrung an den Medikamenttagen 0,0519, das entspricht 0,1028 Glyzerinäther oder 8,6 Proz. des Eingenommenen. Die Verhältniszahl $\frac{a}{b}$ betrug im Mittel der Normaltage 8,8, der Medikamenttage 8,5.

Die Antwort, die wir durch diese Versuche (IX—XI) auf unsere Frage erhalten, ist nicht ganz eindeutig; in zwei Fällen blieb durch Veränderung der Dosierung des Mittels die Resorption gleich, in einem Falle nahm sie zu. Wir stellen die Zahlen für jede Versuchsperson zusammen; die dritte Zahl bedeutet die des Versuches mit veränderter Dosierung:

Dr. Knapp:	18,7 Proz.	14,2 Proz.	15,8 Proz.;	im Mittel	16,2 Proz.
Dr. Suter:	4,23 „	11,0 „	8,6 „	„ „	7,9 „
Müller:	9,4 „	6,8 „	29,6 „	„ „	15,3 „

Nur die Versuchsperson Müller resorbierte im letzten Versuche ganz anders, wie in den zwei ersten: bei den zwei andern Versuchspersonen blieben die Mengen der Ätherschwefelsäure auch bei sehr verschiedenen Dosen des Glyzerinäthers prozentualisch ziemlich gleich.

Versuch XII. Um zu entscheiden, ob die Schwefelsäure an Guajakol gebunden sei, oder an ein anderes Phenol, wurde der

Urin, nach Einnahme von 1 g Glyzerinäther, mit Natriumacetat und p-Nitrodiazobenzol versetzt. Es entstand sofort ein starker Niederschlag eines Farbstoffes. Es wurde nun eine weitere Probe Urin angesäuert und im Dampfstrom destilliert. Das Destillat wurde mit dem Reagens violett-rot. Die vorhandene Guajakolmenge war aber nicht quantitativ bestimmbar.

Die Vermehrung der Ätherschwefelsäure war also nur zum geringsten Teil durch freies Guajakol veranlaßt. Die Hauptverwertung kommt auf Kosten eines andern im Organismus entstandenen nicht flüchtigen Phenols. Um nun zu entscheiden, um welchen Körper es sich handle, wurde während 5 Tagen täglich 3 g Glyzerinäther eingenommen, der Urin gesammelt und stark eingedampft. Es gelang aber wiederum nicht das Stoffwechselprodukt, das aus dem Glyzerinäther entstanden war, in genügend reinem kristallisiertem Zustand zu erhalten, um eine Elementaranalyse auszuführen. Dasselbe ist außerordentlich leicht löslich, nicht kristallisierbar, und gibt eine starke Phenolreaktion. Unveränderter Glyzerinäther — es würden total 15 g eingenommen — konnte nicht aufgefunden werden. Ohne Zweifel haben wir es mit einem Oxydationsprodukt des Guajakolglyzerinäthers zu tun. Der letztere wird, weil leicht löslich, vom Darm nur spurenweise gespalten, der größte Teil aber als solcher resorbiert. Im Organismus finden dann Oxydationsvorgänge statt, welche sich wahrscheinlich auf den Glyzerinrest und den Benzolkern erstrecken. Die Aufgabe einer weiteren Untersuchung wird sein, die Konstitution dieses Oxydationsproduktes zu erforschen, und klinische Versuche müssen entscheiden, welche Wirksamkeit dem nur wenig spaltbaren, aber wie es scheint leicht oxydierbaren Guajakolglyzerinäther zukommt.

---

4. Guajakolzimmtsäureäther.

Wenn man ein Gemisch von gehacktem Pankreas oder Pankreatin in 1proz. Sodalösung mit Guajakolzimmtsäureäther versetzt, so nimmt das Gemisch nicht den üblen Geruch eines Kontrollgemisches von Sodalösung und Pankreas an, sondern es zeigt nach einiger Zeit den typischen Guajakolgeruch. Ein Gemisch von 1,0 Pankreas in 100, 1proz. Sodalösung mit 1proz. Guajakolzimmtsäureäther wurde mehrere Tage im Brutschrank bei 37° gehalten und dann die quantitative Bestimmung des Guajakols nach unserer Methode ausgeführt. Zu diesem Zwecke wurde mit Schwefelsäure angesäuert und im Dampfstrom destilliert. Die Destillate wurden

mit Paranitrodiazobenzol $^1/_{10}$ N titiert, und es fand sich in denselben 0,0164 g Guajakol, so daß also im Verdauungsversuch nur ca. $3^1/_2$ des Zimmtsäureguajakoläthers zerlegt wurden, der dem Verdauungsgemisch zugesetzt worden war, also ein Verhalten, wie wir es bei dem Guajakolkarbonat beobachten konnten.

Die Bestimmung der Ätherschwefelsäure des Urins, nach Eingabe von Zimmtsäureguajakoläther, ergab in 4 Versuchen folgende Resultate:

Versuch XIV. Dr. Knapp, 1,0 Guajakolzimmtsäureäther pro die 3 Tage lang.

Datum Jan. 1903.	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
9.	1850	2,675	2,532	0,143	17,7	—
10.	2420	3,57	3,4023	0,1677	20,3	—
12.	1300	2,79	2,4468	0,3432	7,1	1,0 g Guajakolzimmtsäureäther.
13.	2050	2,50	2,1616	0,3384	6,4	do.
14.	1300	1,938	1,6972	0,2408	7,0	do.
15.	1600	2,016	1,9018	0,1142	16,65	—
16.	1360	2,742	2,6295	0,1125	23,3	—

Die Menge der ausgeschiedenen Äther H_2SO_4 an den 4 Normaltagen betrug im Mittel 0,1343 g, an den Medikamenttagen, nach Abzug des Normal-H_2SO_4, 0,5195 g, welche H_2SO_4-Menge 0,6573 g entspricht. In den 3 g Guajakolzimmtsäure waren 1,464 Guajakol eingeführt worden, so dass davon an Schwefelsäure im Urin erschienen 38,1 Proz. Die Verhältniszahl $\frac{a}{b}$ betrug im Mittel der Normaltage 19,5, im Mittel der Medikamenttage 6,8.

Versuch XV. Dr. Knapp, 2,0 Guajakolzimmtsäureäther pro die, 3 Tage lang.

Datum Febr. 1903	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
9.	920	2,33	2,216	0,114	19,4	—
10.	1760	2,98	2,8714	0,1086	26,4	—
11.	1720	2,59	2,058	0,532	3,87	2,0 g Guajakolzimmtsäureäther.
12.	1700	2,45	1,9323	0,5177	3,73	do.
13.	1320	2,94	2,4194	0,5206	4,65	do.
14.	1620	2,945	2,8204	0,1246	22,6	—

Die Resultate dieses Versuches sind:

Die Ausscheidung der Ätherschwefelsäure an den 3 Tagen ohne Medikamente betrug im Mittel 0,1157 g, an den Medikamenttagen betrug sie im Mittel, nach Abzug von 0,1157, 0,4077 g. Mit 2 g Guajakolzimmtsäureäther wurden eingenommen 0,976 g Guajakol, von diesen gelangen an Schwefelsäure gebunden 0,5158 in den Urin, was 52,8 Proz. entspricht. Die Verhältniszahl $\frac{a}{b}$ betrug an den Normaltagen im Mittel 22,8, an den Medikamenttagen 4,08.

Versuch XVI. Dr. Suter, 4 Tage lang 2mal 0,34 Guajakolzimmtsäureäther.

Datum Febr. 1903	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
11.	1310	2,53	2,266	0,2636	8,6	—
12.	1890	2,64	2,39	0,2469	9,7	—
13.	1860	2,85	2,586	0,2632	9,83	—
14.	1970	3,302	2,854	0,4476	6,38	2mal 0,34 Guajakolzimmtsäureäther.
15.	1560	3,37	2,92	0,449	6,50	do.
16.	1890	2,89	2,47	0,4167	5,93	do.
17.	970	2,582	2,159	0,4224	5,1	do.

Im Mittel betrug die Ausscheidung der Ätherschwefelsäure an den Normaltagen 0,2579 g, an den Medikamenttagen, nach Abzug der Normalschwefelsäure, 0,1760 g, die 0,2226 g Guajakol entsprechen, oder 68,5 Proz. des in Form des Zimmtsäureäthers eingeführten Guajakols. Die Verhältniszahl $\frac{a}{b}$ war an den Normaltagen im Mittel 9,4, an den Medikamenttagen 5,7.

Versuch XVII. Müller mit 3mal 0,34 Guajakolzimmtsäureäther an 3 Tagen.

Datum Febr. 1903	Urinmenge in 24 Std.	Gesamt-H_2SO_4 in 24 Stunden	Sulfat H_2SO_4 in 24 Std. a	Äther H_2SO_4 in 24 Std. b	$\frac{a}{b}$	Medikament
9.	1600	3,3312	3,1648	0,1664	19,0	—
10.	1980	4,1996	3,9303	0,2693	14,5	—
11.	1750	4,2035	3,9169	0,2866	13,7	—
12.	1550	3,5661	3,3578	0,2083	16,1	—
13.	1800	4,0896	3,7253	0,3643	10,2	3mal 0,34 Guajakolzimmtsäureäther.
14.	1610	3,2393	2,9171	0,3222	9,05	do.
15.	2000	3,6000	3,2002	0,3998	8,0	do.

In dieser Versuchsreihe betrug die Ausscheidung der Ätherschwefelsäure im Mittel an den Normaltagen 0,2326 g, an den Medikamenttagen nach Abzug der Normaläther H_2SO_4, 0,1295. Das entspricht 0,4915 g Guajakol an 3 Medikamenttagen, oder 33,6 Proz. des in Form des Zimmtsäureäthers eingeführten Guajakols. Die Verhältniszahl $\frac{a}{b}$ betrug an den Normaltagen 15,8, an den Medikamenttagen 9,1.

Die Durchsicht der Resultate dieser vier Versuche ergibt, daß aus dem Guajakolzimmtsäureäther Guajakol in einer Weise resorbiert wird, wie es aus reinem Guajakol oder aus dem Karbonat (in kleinen Dosen) geschieht. Die Mengen des resorbierten und als Ätherschwefelsäure ausgeschiedenen Guajakols betrugen 38,1 Proz., 52,8 Proz., 68,5 Proz., 33,6 Proz. des im Zimmtsäureäther aufgenommenen Guajakols. Die Abspaltung erfolgt dabei noch leichter als aus dem Karbonat, denn nach Eingabe einer einzelnen Dosis Karbonat, ist noch zwei Tage später eine starke Vermehrung der Ätherschwefelsäure zu konstatieren, während diese Vermehrung, nach Aussetzen der Gaben des Zimmtsäureäthers, sofort aufhört, also schon am ersten Tage alles resorbiert ist.

Im Versuche XV wurde die quantitative Bestimmung des Guajakols der 24stündigen Urinmenge vom 13. Februar vorgenommen; an diesem Tage wurde in Form von Guajakolzimmtsäure 0,976 g Guajakol aufgenommen. Die Bestimmung wurde mit 650 ccm Urin gemacht, die mit Salzsäure angesäuert und im Dampfstrom destilliert wurden, bis 3 Liter Destillat erhalten waren. Die Tritation dieser 3 Liter mit p-diazobenzol $^1/_{10}$ Normal gab 0,3596 g Guajakol, was für die Gesamtmenge (1320 ccm) 0,73 g Guajakol ausmacht, oder 74,97 Proz. des Aufgenommenen. Aus der Bestimmung der Ätherschwefelsäure hatten sich nun 52,8 Proz. des im Zimmtsäureäther enthaltenen Guajakols ergeben; ins Destillat war eben auch Guajakol übergegangen, das in anderer Bindung (Glykuronsäure) im Urin enthalten war.

Der Rückstand des Destillates wurde nun weiter verarbeitet; er wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und auf dem Wasserbad eingedampft bis zu $^1/_3$ des Volumens. Hierauf wurde wieder angesäuert und wieder destilliert, und im Destillat die Guajakolbestimmung gemacht. Es wurden 0,113 g Guajakol gefunden, oder 11,15 Proz. des aufgenommenen Guajakols. Dieses Guajakol war im Urin in einer Form enthalten, die im sauren Medium nicht verseift werden konnte, wohl aber bei Anwesenheit von kaustischem Alkali. In toto sind also

von dem als Zimmtsäureäther eingegebenen Guajakol 85,94 Proz. wieder durch den Urin ausgeschieden worden.

Die Guajakolzimmtsäure entspricht also in hohem Maße, nach dem einseitigen und übereinstimmenden Ausfall aller Versuche, den Anforderungen an ein Guajakolersatzmittel, da dieselbe in hervorragendem Maße die Eigenschaft besitzt, Guajakol abzuspalten.

Wenn wir die Resultate unserer Versuche zusammenstellen und ganz speziell das chemische Verhalten der untersuchten Guajakolverbindungen mit ihrem Verhalten im künstlichen Verdauungsversuche und im Organismus vergleichen, so ergibt sich die Tatsache, daß aus dem Verhalten der Guajakolderivate gegenüber chemischen Agentien, ganz speziell gegenüber der Destillation in alkalischer Lösung, auf das Verhalten im Organismus kann geschlossen werden. Denn das Karbonat und der Zimmtsäureäther, die bei der alkalischen Destillation gespalten werden, spalten sich auch leicht im Darmkanal des Menschen, während das mit der Sulfosäure und mit dem Glyzerinäther nicht der Fall ist.

Die Sulfosäure ist auch starken Alkalien und Säuren gegenüber widerstandsfähig; analog wird sie auch im Organismus nicht gespalten und wohl auch nicht sonst chemisch verändert, denn es werden keine Phenole gebildet, die sich im Urin mit Schwefelsäure paaren würden. Die Sulfosäure resp. ihre Salze besitzen auch keine antiseptischen Eigenschaften mehr.

Der Glyzerinäther wird durch warme konzentrierte Säuren und Laugen zerlegt. Im Organismus wird er nur spärlich gespalten. Der Hauptteil wird resorbiert und wenigstens zum Teil, wohl als Oxydationsprodukt, an Schwefelsäure gebunden im Urin ausgeschieden. Auch der nicht an Schwefelsäure gebundene Teil scheint chemisch verändert worden zu sein, da sich der Glyzerinäther nicht mehr im Urin findet. Der Glyzerinäther besitzt als solcher antiseptische Eigenschaften.

Der künstliche Verdauungsversuch erlaubt nur in geringem Grade einen Schluß auf die wahrscheinliche Spaltbarkeit im Darm. Im Darm werden freigewordene Mengen Guajakol sofort resorbiert und neue Mengen des unlöslichen Guajakoläthers unterliegen der Spaltung. Beim künstlichen Verdauungsversuche steht der Fäulnisvorgang still, sobald einmal eine gewisse Menge freies Guajakol sich gebildet hat.

Im übrigen ergaben unsere Versuche, daß es ganz überflüssig ist, große Dosen eines Guajakoläthers zu geben, weil dieselben doch nur vollständig aufgenommen werden.

Literatur.

1) Baumann, Pflügers Archiv. Bd. XII. 1876. Bd. XIII. 1876.
2) Eschle, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIX. S. 197. 1896.
3) Hensel, Inaug.-Diss. Königsberg 1894.
4) Salkowski, S., Hoppe-Seyler, Handbuch der phys. und pathol.-chem. Analyse. S. 350.
5) Fränkel, S., Die Arzneimittelsynthese. Berlin 1901.

XIX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

175. Über Gewöhnungsversuche mit Kodein.

Von

Jac. Bouma aus Utrecht.

Bald nach der Entdeckung des Kodeins im Opium durch Robiquet (1832) versuchte man, sich über die Wirkungsweise dieses Alkaloides Klarheit zu verschaffen. Kunckel machte zuerst (1833) Tierversuche, durch welche die Giftigkeit der neuen Base erwiesen wurde. Nach weiteren Versuchen an Tieren, welche Magendie, Hoppe, Albers, Bernard ausführten, schritt man, obwohl die Ergebnisse der Tierversuche keine übereinstimmenden und befriedigenden Resultate ergeben hatten, zur klinischen Verwendung des Kodeins am Menschen, in der Hoffnung, in diesem neuen Alkaloide ein Ersatzmittel für das Morphin gefunden zu haben. Für die Anwendung des Kodeins an Stelle des Morphins traten eine Reihe französischer Ärzte ein, und das besonders aus dem Grunde, weil man eine Gewöhnung an das neue Mittel nicht beobachtet hatte.

Nachdem durch spätere Forscher, insbesondere durch v. Schröder, die Wirkungsweise des Kodeins genau präzisiert worden war, hat Tauber[1]) das Schicksal desselben im tierischen Organismus an Hunden studiert. Der letztgenannte Autor veröffentlichte im Jahre 1892 ein Verfahren, mittels welchem er durch Ausschüttelung aus dem Harn der Versuchstiere etwa 80 Proz. der einverleibten Menge unverändert zurückgewinnen konnte.

Unter Anwendung der Tauberschen Methode habe ich nun versucht festzustellen, ob:

1. Eine Gewöhnung an das Kodein bei längere Zeit fortgesetzter

---

1) Über das Schicksal des Kodeins im tierischen Organismus. Dissertation. 1892. Straßburger Univ.-Buchdr. Heitz und Mündel.

Einverleibung desselben eintritt und ob, falls eine solche Gewöhnung zu erzielen ist,

2. der Organismus eine gesteigerte Fähigkeit das Kodein zu zersetzen und zu zerstören erwerben könne.

In einer vor 3 Jahren erschienenen Arbeit hat Faust[1]) nachgewiesen, daß das dem Kodein chemisch und pharmakologisch sehr nahe stehende Morphin, bei fortgesetzten subkutanen und intravenösen Einverleibungen, im Organismus des Hundes schließlich gänzlich zerstört wird.

Andererseits experimentierte Faust mit der Oxalsäure[2]), eine Substanz, welche nach den Ergebnissen der Versuche früherer Autoren im tierischen Organismus keine Zersetzung erleidet, sondern unverändert, fast quantitativ im Harn ausgeschieden wird. Während im Falle des Morphins die Gewöhnung der Hunde an dieses Mittel mit einer zunehmenden Zerstörung desselben im Organismus bei andauernder Steigerung der injizierten Mengen einherging, fand Faust im Harn des Oxalsäurehundes konstant etwa 92 Proz. der einverleibten Oxalsäure wieder und sah keine Gewöhnung an diese Substanz eintreten.

Aus diesen Resultaten schloß Faust, daß die Gewöhnung an das Morphin auf der zunehmenden und gesteigerten Fähigkeit des Organismus, das Morphin zu zerstören, beruhe, während andererseits bei der Oxalsäure eine Gewöhnung, infolge der Unzerstörbarkeit derselben im Organismus, nicht zu erzielen sei.

Nach diesen Anschauungen mußte man erwarten, daß, falls eine Gewöhnung an das Kodein herbeizuführen sei, die Menge des unverändert ausgeschiedenen Alkaloids konstant vermindert werde. Umgekehrt war zu erwarten, daß im Falle einer Nichtgewöhnung an das Kodein, analog Fausts Oxalsäureversuch, in den Ausscheidungen des Versuchtieres annähernd die gleiche Menge unveränderten Kodeins, auch bei andauernder Einverleibung, wieder zu finden sein werde.

Taubers Methode zur quantitativen Bestimmung des im Harn unverändert ausgeschiedenen Kodeins ist kurz folgende:

Der Gesamtharn wird filtriert, mit einigen Tropfen Schwefelsäre angesäuert und bis zur Sirupkonsistenz vorsichtig auf dem Wasserbade eingedampft. Die so eingeengte Flüssigkeit wird mit 95 prozentig. Alkohol so lange versetzt, als sich noch ein Niederschlag bildet.

1) Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Dieses Archiv. Bd. XLIV. S. 217. 1900.

2) Ebenda. S. 234.

Nach klarem Absetzen wird der Niederschlag abfiltriert und letzterer mit Alkohol ausgewaschen. Das alkoholische Filtrat wird verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, filtriert und die saure Lösung so lange mit Äther geschüttelt, als dieser sich noch deutlich färbt.

Die vom Äther getrennte wässerige Flüssigkeit wird jetzt mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit Äther wiederholt ausgeschüttelt, bis dieser nach dem Verdunsten nur einen geringen Rückstand hinterläßt. Danach setzt man die Ausschüttelung mit Benzol fort, um den letzten im Harn befindlichen Rest von Kodein zu gewinnen. Die Ätherbenzolauszüge werden durch Schütteln mit destilliertem Wasser gewaschen, dann abdestilliert und der Rückstand aus entwässertem Äther in einer tarierten Glasschale umkristallisiert. Nach dem Verdunsten des Äthers und Trocknen bei 100° C. wird die Ausbeute gewogen.

Es empfiehlt sich, den Harn statt mit Schwefelsäure mit Essigsäure anzusäuern, wobei alsdann bemerkt werden soll, daß man in diesem Falle die wässerige Lösung vor dem ersten Ausschütteln mit Äther mit irgendeiner anorganischen Säure ansäuern muß.

Zur Bestimmung des im Kote ausgeschiedenen Kodeins werden die Fäces getrocknet, im Porzellanmörser fein zerrieben, die Masse mit angesäuertem Wasser extrahiert, filtriert und der Rückstand mit saurem Wasser ausgewaschen. Filtrat und Waschwasser werden vorsichtig auf dem Wasserbade eingeengt, mit Alkohol versetzt und im übrigen nach dem nämlichen Verfahren wie der Harn behandelt.

1. Versuchsreihe.

Versuchstier: Dachshund, Körpergewicht 7750 g; ruhiges Tier.

Subkutane Injektion einer 4 proz. phosphorsauren Kodeinlösung; die schwach sauer reagierende Lösung wurde sorgfältig mit einigen Tropfen Natriumkarbonat neutralisiert.

Trotz des andauernden Aufenthalts im Käfig kam es niemals zu Abszeßbildungen infolge der täglichen Einspritzungen.

Der Hund sträubte sich während der ganzen Versuchsperiode sehr gegen die Einspritzungen; eine Gewöhnung an die Manipulation trat nicht ein, noch weniger lebhafte Freudensbezeugungen, wie sie Faust bei fortgesetzten Morphininjektionen an Hunden wahrgenommen hat.

Der Hund erhielt täglich ½ Kilo Pferdefleisch, etwas Brot und ab und zu Knochen, um dem Kot eine feste Beschaffenheit zu erteilen. Niemals zeigte sich Appetitlosigkeit, so daß ein vorzüglicher Ernährungszustand erhalten wurde.

Behufs Beurteilung des Verlaufes der Gewöhnung und der Ausscheidung des Kodeins wurde die Anfangsdosis so gewählt, daß nur ein sehr leichter Grad der Wirkung nach der subkutanen Injektion auftrat. Die tägliche Dosis wurde immer auf einmal injiziert und zwar vormittags; niemals trat nach der Injektion Erbrechen und nur einzelne Male leichter Durchfall ein.

Harn und Kot wurden täglich bis zum zweiten Tage nach der letzten Injektion gesammelt.

1. 1903.	7. Mai	0,2 g	Nach der Injektion legt der Hund sich ruhig hin, ist etwas schläfrig und reagiert auf Anreden weniger als normal. Sonst zeigt er keine Vergiftungssymptome.
	8. »	0,2 g	
	9. »	0,2 g	
	total	0,6 g	

Gefunden: im Harn 0,3486 g Kodein
» Kot 0,0280 g »
total 0,3766 g Kodein = 0,5380 g phosph. Kodein,
also **89,6** Proz. der einverleibten Menge.

2. 1903.	11. Mai	0,2 g	Verhalten des Hundes wie oben geschildert, nur ab und zu leichtes Stöhnen.
	12. »	0,2 g	
	13. »	0,2 g	
	14. »	0,2 g	
	15. »	0,2 g	
	total	1,0 g	

Gefunden: im Harn 0,5516 g Kodein
» Kot 0,0493 g »
total 0,6009 g Kodein = 0,8584 g phosph. Kodein,
also **85,8** Proz. der einverleibten Menge.

3. Bei der jetzt folgenden Einspritzung brach eine Kanüle ab, welche unter die Haut rutschte, so daß sie auf operativem Wege entfernt werden mußte. Nachdem die Wunde nach aseptischem Verlauf per primam geheilt war, wurden die Versuche fortgesetzt mit täglicher Einspritzung von 0,3 g phosphorsaurem Kodein.

1903.	25. Mai	0,3 g	Nach jeder Injektion zeigt sich der Hund zuerst unruhig. Keine Andeutung von narkotischer Wirkung. Das Tier scheint etwas aufgeregt. Nach 10 Minuten tritt reger Speichelfluß ein, die Respiration ist beschleunigt und die Reflexerregbarkeit gesteigert.
	26. »	0,3 g	
	27. »	0,3 g	
	28. »	0,3 g	
	29. »	0,3 g	
	30. »	0,3 g	
	total	1,8 g	

Gefunden: im Harn 0,9378 g Kodein
" Kot 0,0727 g "
total 1,0105 g Kodein = 1,4440 g phosph. Kodein,
also **80,2** Proz. der einverleibten Menge.

4. 1903.	Datum	Dosis	Bemerkungen
	2. Juni	0,4 g	Nach jeder Injektion ist das Tier sehr unruhig. Starke Salivation und hohe Respirationsfrequenz. Die Reflexerregbarkeit ist ad maximum gestiegen. Am 2. und 3. Juni Durchfall. Nach 1 1/2 Stunden klingen die Symptome allmählich ab.
	3. "	0,4 g	
	4. "	0,4 g	
	5. "	0,4 g	
	6. "	0,4 g	
	total	2,0 g	

Gefunden: im Harn 1,1147 g Kodein
" Kot 0,0703 g "
total 1,1850 g Kodein = 1,6921 g phosph. Kodein,
also **84,5** Proz. der einverleibten Menge.

5. 1903.	Datum	Dosis	Bemerkungen
	9. Juni	0,4 g	Zuerst Verhalten wie oben geschildert. Am 11. Juni traten Starrkrämpfe auf, und die Vergiftungssymptome waren so stark, daß die Einspritzungen mit 0,3 g fortgesetzt wurden, um das Tier am Leben zu erhalten.
	10. "	0,4 g	
	11. "	0,4 g	
	12. "	0,3 g	
	13. "	0,3 g	
	total	1,8 g	

Gefunden: im Harn 0,9016 g Kodein
" Kot 0,0703 g "
total 0,9719 g Kodein = 1,3880 g phosph. Kodein,
also **77,1** Proz. der einverleibten Menge.

6. 1903.	Datum	Dosis	Bemerkungen
	16. Juni	0,3 g	Symptome wie im vorigen Versuche, jedoch etwas milder.
	17. "	0,3 g	
	18. "	0,3 g	
	19. "	0,3 g	
	20. "	0,3 g	
	total	1,5 g	

Gefunden: im Harn 0,7807 g Kodein
" Kot 0,0525 g "
total 0,8332 g Kodein = 1,1898 g phosph. Kodein,
also **79,3** Proz. der einverleibten Menge.

7. 1903.	Datum	Dosis	Bemerkungen
	23. Juni	0,3 g	Verhalten des Hundes wie oben. Am 25. Juni waren die Vergiftungssymptome wieder so gesteigert, daß beschlossen wurde, die zwei letzten Tage nur 0,2 g zu injizieren.
	24. "	0,3 g	
	25. "	0,3 g	
	26. "	0,2 g	
	27. "	0,2 g	
	total	1,3 g	

Gefunden: im Harn 0,7208 g Kodein
 » Kot 0,0456 g »
 total 0,7664 g Kodein = 1,0944 g phosph. Kodein, also **84,2** Proz. der einverleibten Menge.

8. Vom 29. Juni bis zum 9. Juli wurde kein Kodein injiziert; vom 30. Juni bis zum 8. Juli ließ ich den Hund im Freien umher laufen, um zu untersuchen, ob die Toleranz wieder ihre frühere Höhe erreichen werde oder nicht.

Danach wurden injiziert:

1903 9. Juli	0,2 g	phosph.	Kodein.
10. »	0,3 g	»	»
11. »	0,4 g	»	»
total	0,9 g	»	»

Nach der Injektion vom 0,2 g wurde nichts besonderes wahrgenommen; der Hund war leicht benommen und legte sich ruhig hin. Nach der Injektion vom 0,3 g traten Speichelfluß, beschleunigte Respiration und gesteigerte Reflexerregbarkeit auf. Nach 1—1 1/2 Std. klangen die Symptome ab und nach 2 Stunden hatte das Tier sich vollständig erholt.

Nach der Injektion vom 0,4 g traten die erwähnten Symptome in viel heftigerem Maße auf. Etwa 1/4 bis 1/2 Stunde nach der Injektion stellten sich Streckkrämpfe ein, welche durch Chloroforminhalationen gemildert und unterdrückt wurden.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß nach einer freien Periode von 11 Tagen die frühere Toleranz noch nicht wieder erreicht war, indem der Hund anfangs, vergl. unter 4, eine Dosis von 0,4 g phosph. Kodein leidlich ertragen hat.

Von der gesamt injizierten Menge von 0,9 g phosph. Kodein wurden wiedergefunden:

Im Harn 0,4873 g Kodein
im Kot 0,0347 g »
 total 0,5220 g Kodein = 0,7454 g phosph. Kodein also: **82,8** Prozent der einverleibten Menge.

Zur Kontrolle meiner ersten Versuchsreihe wurden Gewöhnungsversuche mit Kodein bei einem zweiten Versuchstier angestellt.

2. Versuchsreihe.

Spitz von 7050 g Körpergewicht. Das lebhafte Tier zeigte von vornherein eine geringere Empfindlichkeit gegenüber dem Kodein als der erste Versuchshund.

1. 1903. 23. Juli 0,2 g
24. » 0,2 g
25. » 0,2 g
total 0,6 g

Leichte narkotische Wirkung, sonst keine Vergiftungssymptome.

Gefunden: im Harn 0,3186 g Kodein
» Kot 0,0307 g »
total 0,3493 g Kodein = 0,4988 g phosph. Kodein,
also **83,1** Proz. der einverleibten Menge.

2. 1903. 28. Juli 0,3 g
29. » 0,3 g
30. » 0,3 g
31. » 0,3 g
1. Aug. 0,3 g
total 1,5 g

Keine narkotische Wirkung. Das Tier ist aufgeregt. Speichelfluß, Respirationsbeschleunigung und gesteigerte Reflexerregbarkeit.

Gefunden: im Harn 0,7837 g Kodein
» Kot 0,0686 g »
total 0,8523 g Kodein = 1,2170 g phosph. Kodein,
also **81,1** Proz. der einverleibten Menge.

3. 1903. 3. Aug. 0,4 g
4. » 0,4 g
5. » 0,4 g
6. » 0,4 g
7. » 0,4 g
total 2,0 g

Die im vorigen Versuche genannten Symptome sind sehr gesteigert, und wiewohl bei diesem Hunde keine Starrkrämpfe auftraten, war eine deutliche Zunahme der Vergiftungssymptome festzustellen.

Die ausgeschiedene Menge Kodein wurde nicht bestimmt.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, daß 4/5 des einverleibten Kodeins mit dem Harn und Kot, hauptsächlich mit dem ersteren, unverändert ausgeschieden werden, daß bei fortgesetzter Einverleibung von Kodein der Organismus nicht die Fähigkeit erlangt, das Kodein zu zerstören, und daß anstatt einer Gewöhnung an diese Substanz eher eine erhöhte Empfindlichkeit eintritt.

Vergleichen wir das Verhalten des Organismus gegenüber den beiden chemisch so nahe verwandten Substanzen, dem Morphin und dem Kodein, so drängt sich der Schluß auf, daß die im Kodein esterifizierte Hydroxylgruppe des Morphins den Angriffspunkt für die fermentative und oxydative Spaltungen, welche zur Zerstörung des Morphinmoleküls führen, darstellt.

Auch bei meinen Kodeinversuchen vermochte der Organismus keine neuen Faktoren für die Zerstörung des Kodeins zu schaffen.

Nach den Resultaten meiner Versuche mit Kodein, sowie nach den Erfahrungen von Faust bei seinem Gewöhnungsversuch mit Oxalsäure, ist es unzweifelhaft, daß in der Unzerstörbarkeit des Kodeins im Organismus die Ursache zu suchen ist, daß nach der fortdauernden Einverleibung dieses Morphinderivats eine Gewöhnung nicht eintritt.

XX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

7. Zur Toxikologie des Fliegenschwammes.

Von

Dr. med. **Ernst Harmsen**, approb. Arzt und Apotheker,

ehemaligem Assistenten an obigem Institut, jetzt Assistenzarzt am Neuen Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Der Fliegenschwamm, Amanita muscaria Pers., Agaricus muscarius L., ist einer der verbreitetsten und seiner auffallenden Farbe wegen einer der im Volke am besten gekannten Giftpilze unserer Wälder. Um so merkwürdiger ist es, daß die toxikologische Untersuchung über das in ihm enthaltene Pilzgift trotz vielfacher Bemühungen erst verhältnismäßig spät, nämlich vor noch nicht 40 Jahren, zu brauchbaren positiven Ergebnissen geführt hat, und es dürfte daraus schon hervorgehen, daß hier Verhältnisse vorliegen, die der Forschung besondere Schwierigkeiten bereiten.

Schrader[1]) suchte das Gift in der rotfärbenden Substanz, die von Wasser und wasserhaltigem Alkohol, nicht aber von Äther aufgenommen werde und für Vögel tödlich sei, während der ausgezogene, entfärbte Schwamm sich unschädlich erweise. — Vauquelin[2]) vermutete, daß das Gift in der fettigen Substanz der Pilze enthalten sei. — Die ersten systematischen Untersuchungen finden sich in mehreren Arbeiten von Letellier[3]), deren erste 1826 erschien. Nach seinen Angaben finden sich in den Giftschwämmen zwei giftige Be-

1) Hermbstädt, Bulletin des Neuesten und Wissenswürdigsten aus der Naturwissenschaft. Bd. IX. Berlin 1811. S. 339—340, Anmerkung.

2) Annales de Chimie. T. 85. S. 25. 1813.

3) Dissertation. Paris 1826. „Recherches sur les propriétés . . .“ etc. Refer. Frorieps Notizen. Bd. XIV. S. 222. u. Buchners Repert. d. Pharm. Bd. XXIV. S. 408.



standteile, nämlich ein „scharfes" und ein „narkotisches" Prinzip. Während das erstere durch Kochen, durch Trocknen, durch Mazeration mit verdünnten Säuren, durch Alkohol und Alkalien leicht zerstört wird, soll das narkotische Prinzip, — das den Amanitaarten gemeinsam zu sein scheine und daher als „Amanitin" bezeichnet wird, — weder durch Kochen, noch durch Säuren oder verdünnte Alkalien, durch essigsaures Blei oder durch Galläpfeltinktur zersetzt oder gefällt werden; es soll in Wasser und allen wässrigen Flüssigkeiten löslich, aber in Äther unlöslich sein, und mit Säuren kristallisierbare Salze bilden. Während ferner das scharfe Prinzip nur mehr oder weniger hochgradige Entzündungen des Verdauungstraktus verursache, soll das narkotische Prinzip Ohnmachten, Konvulsionen, Delirium usw. bewirken und bei Fröschen ähnliche Erscheinungen machen wie das Opium.

Später fanden Letellier und Speneux[1]) in dem Agaricus phalloides Fries (= Agaricus bulbosus Bull. = Giftiger Knollenblätterpilz) einen dem eben genannten Amanitin identischen Giftstoff.

Die Untersuchungen von Apoiger[2]), der außer einer „auffallend giftigen" Säure, die sich später als Bernsteinsäure erwies, eine „flüchtige, in freiem Zustande höchst aasartig, in der kristallisierbaren Verbindung koniinartig oder faulig urinös riechende, aber nicht giftige Base" gefunden zu haben glaubte, stehen im Widerspruch nicht nur mit den Angaben von Letellier und Speneux[3]), sondern auch mit denen von Kaiser und von Schmiedeberg, denen es ebenfalls nicht gelang, durch Destillation aus dem Safte des Fliegenpilzes eine flüchtige Base zu erhalten. Merkwürdig ist freilich, daß es Kaiser[4]) trotz eingehender chemischer Untersuchung nicht gelang, ein „fixes" Alkaloid zu gewinnen, und dieses negative Ergebnis hatte wohl seinen Grund darin, daß Kaiser nicht Gelegenheit hatte, den Gang der chemischen Analyse durch das physiologische Experiment zu kontrollieren, was — wie bereits Letellier hervorgehoben hatte —

---

1) „Essais sur les propriétés chimiques et toxiques . . ." par Letellier. Journal de pharmacie. Tome XVI. Nr. 3. Mars 1830. „Recherches sur les principes toxiques des champignons" par Letellier et Speneux. Annales d'hygiène publ. 1867. Deuxième série. Tome XXVII. p. 71.

2) Buchners Repert. f. d. Pharm. 3. Reihe. Bd. VII. 1851. S. 289.

3) L. c., am Schluß der Arbeit.

4) Kaiser, Dissertation. Göttingen 1862. „Chem. Untersuchung des Agaric. muscar. L."

kaum irgendwo so unbedingt nötig ist, wie bei Untersuchungen über Pilzgifte.

Die übrigen älteren Untersuchungen über das Gift des Fliegenschwammes haben für uns keine Bedeutung; sie finden sich ausführlich und kritisch zusammengestellt in der 1869 erschienenen Monographie von Schmiedeberg und Koppe über das „Muskarin“[1]), die einen grundlegenden Fortschritt bedeutete, da sie eine Fülle höchst interessanter Tatsachen ans Licht förderte und dadurch der ganzen Fliegenpilzfrage eine so überraschend klare Beleuchtung gab, daß kaum noch ein nennenswerter Rest übrig zu bleiben schien. Es gelang nämlich Schmiedeberg, aus den Fliegenpilzen ein wohlcharakterisiertes Alkaloid darzustellen, das nicht als identisch mit dem chemisch gar nicht näher gekennzeichneten „Amanitin“ Letelliers gelten konnte und daher von seinem Entdecker nach der Spezies, aus der es gewonnen war, als „Muskarin“ bezeichnet wurde.

Der Weg, auf dem es Schmiedeberg gelungen war, zu dem wenigstens annähernd reinen Alkaloid zu gelangen, war ein äußerst mühevoller gewesen und hatte nur dadurch zum Ziele führen können, daß Schmiedeberg in ähnlicher Weise wie Letellier das Gift mittelst des physiologischen Experimentes durch alle chemischen Manipulationen hindurch verfolgte, nur mit dem Unterschiede, daß er nicht Frösche, sondern Katzen als physiologisches Reagens benutzte, die ihm zu diesem Zwecke besonders brauchbar erschienen[2]).

Bezüglich der Einzelheiten der sehr komplizierten Darstellungsmethode sei auf die Originalarbeit verwiesen; die Hauptpunkte werden später noch kurz skizziert werden müssen.

Das von Schmiedeberg gewonnene freie Alkaloid „stellte an der Luft eine geruch- und geschmacklose, stark alkalisch reagierende, farblose, sirupartige Masse dar, die in Wasser und absolutem Alkohol in jedem Verhältnis löslich, unlöslich in Äther, sehr wenig löslich in Chloroform war und beim Stehen über Schwefelsäure allmählich kristallinisch wurde, an die Luft gebracht aber sofort wieder zerfloß“. Aus seinen Lösungen konnte es durch Kaliumquecksilberjodid (ohne Überschuß von Jodkalium!) sowie durch Ka-

---

1) „Das Muskarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes (Agar. muscar. L.), seine Darstellung, chemischen Eigenschaften, physiologischen Wirkungen, toxikologische Bedeutung und sein Verhältnis zur Pilzvergiftung im allgemeinen“ von Dr. Oswald Schmiedeberg und Dr. Richard Koppe. Leipzig 1869.

2) L. c. S. 3.

liumwismuthjodid gefällt werden; der bald amorphe, bald kristallinische Niederschlag war unlöslich in Alkohol und Äther, sehr wenig löslich in Jodkaliumlösung, ein Verhalten, das für die Darstellung wichtig ist.

Von weit größerem Interesse als die chemischen Eigenschaften dieses neuen Alkaloids waren indessen seine physiologischen Wirkungen, denen die beiden genannten Autoren das zweite Kapitel ihrer Abhandlung widmen. An Katzen, bei denen, wie bereits erwähnt, die Vergiftungserscheinungen besonders ausgeprägt sind, beginnen die ersten Zeichen der Wirkung — Kau- und Leckbewegungen mit nachfolgendem Speichelfluß — bereits unmittelbar bezw. wenige Minuten nach der subkutanen Injektion von 3—4 mg Muskarin. Dann folgen Kollern im Leibe, Würgen, Erbrechen, Entleerung anfangs fester, später flüssiger Fäkalmassen und Tenesmen, ferner eine „Pupillenverengerung, die in keinem Falle ausbleibt, während der ganzen Dauer der Vergiftung anhält und stets zum vollständigen Schwund der Pupille führt, so daß die Ränder der Iris sich zu berühren scheinen und nur eine dunkle Linie zwischen sich lassen". Die Pulsfrequenz sinkt auf ein Minimum, die Atmung wird frequent und dyspnoisch, die Tiere werden hinfällig, der Gang schwankend; zuletzt liegt das Tier ausgestreckt da, die Respiration wird immer schwächer, und meist unter leichten Konvulsionen tritt der Tod durch Stillstand der Respiration ein, während das Herz noch fortfährt sich zu kontrahieren. — Das an Säugetieren stets beobachtete Sinken der Pulsfrequenz (bei Mensch und Hund nach vorausgegangener Steigerung) veranlaßte Schmiedeberg, die Muskarinwirkung am Frosch zu prüfen, und es ergab sich aus zahlreichen Versuchen, daß die kleinsten Mengen Muskarin, d. h. Bruchteile eines Milligramms, bei subkutaner Injektion genügen, das Froschherz zum Stillstand zu bringen. „Stets erfolgt der Stillstand in der Diastole des Herzens, welches ausgedehnt und strotzend mit Blut gefüllt ist"; die Vorhöfe stehen etwas früher still als der Ventrikel. Die Reizbarkeit des Herzens für mechanische und elektrische Reize bleibt dagegen noch stundenlang erhalten, und nicht nur auf bloße Berührung des Ventrikels, sondern auch auf aktive Bewegungen des Tieres oder Reizung eines Muskels erfolgen eine oder mehrere Kontraktionen, doch tritt meist bald wieder diastolischer Stillstand ein. — War aus diesem eigenartigen Verhalten des Froschherzens schon mit großer Wahrscheinlichkeit der Schluß zu ziehen, daß durch das Muskarin „die muskulomotorische Kraft des Herzens nicht vernichtet, sondern nur gehemmt" wird und also die Wirkung des Giftes in einer direkten

Erregung der peripheren Endigungen des herzhemmenden Vagus besteht, so gelang es Schmiedeberg, den exakten Beweis für diese Vermutung zu liefern, indem er durch Atropin die peripheren Vagusendigungen im Herzen lähmte und auf diese Weise nicht nur den Muskarinstillstand prompt aufzuheben, sondern auch durch vorausgegangene minimale Atropininjektionen den Eintritt des Stillstandes vollständig zu verhindern vermochte. Ja im weiteren Verlauf der Untersuchungen erwies sich das Atropin nicht nur am Froschherzen, sondern ganz allgemein in jeder Beziehung als vollkommenster Antagonist des Muskarins, indem sämtliche Vergiftungserscheinungen des letzteren durch eine entsprechende Atropindosis in kürzester Zeit sich beseitigen ließen: es wurde exakt bewiesen, daß das Muskarin sämtliche Organteile erregt, die das Atropin lähmt, so daß wir also im Atropin ein physiologisches Gegengift gegen die Muskarinvergiftung besitzen von einer Vollkommenheit, wie sie in der ganzen Toxikologie einzig in ihrer Art ist.

Ob und inwiefern aus dieser Tatsache für die Fliegenschwammvergiftung selbst therapeutische Schlußfolgerungen zu ziehen sind, wird weiterhin noch genau besprochen werden.

Verfolgen wir zunächst die weitere Geschichte des Muskarins, so ist begreiflich, daß die Arbeit von Schmiedeberg und Koppe in der ganzen wissenschaftlichen Medizin berechtigtes Aufsehen erregte und daß ferner zahlreiche Forscher es sich zur Aufgabe machten, die von den Dorpater Autoren festgestellten Tatsachen einer kritischen Prüfung zu unterziehen. Zunächst bestätigte Bogosslowski [1]), daß er unabhängig von Schmiedeberg und Koppe „mit dem gereinigten alkoholischen Extrakt des Fliegenpilzes fast durchweg zu denselben Resultaten gelangt sei,“ die er bereits im Januar 1869 in der med.-phys. Gesellschaft in Moskau mitgeteilt und demonstriert habe. Auch Ruckert [2]), der unter Falks Leitung in Marburg arbeitete, konnte im wesentlichen die von Schmiedeberg gemachten Angaben bestätigen, nur in der Erklärung der Herzwirkung war er anderer Ansicht, indem er die Herzganglien als Vermittler dieser Wirkung bezeichnete. Es folgten 1875 die „Untersuchungen über Fliegenpilz-Alkaloide“ von Schmiedebergs derzeitigem Assistenten Dr. Harnack [3]), die eine genaue Kenntnisnahme der chemischen Eigen-

---

1) Bogosslowski, „Über die Wirkung des gereinigten alkohol. Extraktes des Fliegenpilzes“. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1870. Nr. 7. S. 97.

2) „Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen des Muskarins“. Dissertation von C. A. W. Ruckert. Marburg 1871.

3) Dieses Archiv. Bd. IV. 1875. S. 168.

schaften des Muskarins bezweckten. Harnack wies nach, daß das nach der Schmiedebergschen Methode dargestellte Muskarin noch kein einheitlicher chemischer Körper sei, sondern in wechselnden Mengen eine von Harnack als „Amanitin“ bezeichnete, chemisch dem Muskarin zum Verwechseln ähnliche Substanz enthalte, die physiologisch aber ganz wirkungslos sei. Dieses Amanitin (das mit dem Amanitin Letelliers natürlich gar nichts zu tun hat) erwies sich im weiteren Verlauf der Untersuchung als identisch mit dem Cholin; da nun dieses letztere vom Muskarin nur durch ein Minus von einem O-Atom unterschieden war, so lag der Gedanke nahe, das Amanitin bezw. Cholin durch Oxydation in Muskarin überzuführen; in der Tat hatten in dieser Richtung angestellte Versuche kein ganz negatives Ergebnis. Zur Darstellung eines wirklich chemisch reinen Muskarins benutzte Harnack die Golddoppelsalze, die auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit eine vollständige Trennung des Muskarins vom Amanitin bezw. Cholin ermöglichten.

Nachdem im weiteren Verlauf der Untersuchung die Identität von Amanitin und Cholin zunächst wieder zweifelhaft geworden war [1]), gelang es endlich, dieselbe durch Vergleich der Platinverbindungen exakt zu beweisen und die Bedingungen festzustellen, unter denen die Oxydation des Cholins zu Muskarin gelingt [2]).

Während man aber bis dahin das Cholin als pharmakologisch unwirksam angesehen hatte, stellte Böhm [3]) fest, daß eine muskarinartige Wirkung des Cholins auf das Froschherz zwar selbst bei Anwendung großer Gaben (bis zu 0,1 g) nicht stattfindet, daß dagegen bei Katzen nach Dosen von 0,3—0,5 g schwere Lähmungserscheinungen bezw. Tod eintreten, während Gaben unter 0,3 g nach subkutaner Injektion, abgesehen von rasch vorübergehender Salivation, niemals deutliche Vergiftungserscheinungen hervorriefen. Die bei Fröschen beobachtete Pupillenverengerung fehlte freilich bei Säugetieren fast vollständig. Künstliches Muskarin dagegen bewirkte bei Fröschen in Dosen von $^1/_2$ mg typischen diastolischen Stillstand und rief in kleinen Gaben auch an Säugetieren die charakteristische Muskarin-

1) Schmiedeberg und Harnack, „Über Konstitution und Darstellung des Muskarins“. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875. Nr. 36. S. 598.

2) Schmiedeberg und Harnack, „Über die Synthese des Muskarins.“ Dieses Archiv. Bd. VI. 1877. S. 101.

3) R. Böhm, „Vorkommen und Wirkungen des Cholins usw.“ Dieses Archiv. Bd. XIX. 1885. S. 87.

vergiftung hervor, während nach größeren Gaben Lähmungserscheinungen auftraten, ähnlich denen bei Kurarevergiftung. „Die Annahme der Identität des künstlichen und natürlichen Muskarins ist demnach nicht mehr aufrecht zu erhalten.“ Diese Verschiedenheit von synthetischem und natürlichem Muskarin ist durch spätere Untersuchungen bestätigt; man vermutet, daß dieselbe durch stereochemische Unterschiede dieser beiden isomeren Basen verursacht wird [1]).

Schmiedebergs Erklärung der Muskarinwirkung ist nicht ohne Widerspruch geblieben. Luchsinger und Petri [2]) fanden, daß nach größeren Muskaringaben am Froschherzen statt des erwarteten Stillstandes eine Beschleunigung der Herztätigkeit eintrat, indessen konnte Schmiedeberg nachweisen, daß dieser Mißerfolg auf einer Verunreinigung des benutzten Präparates beruht habe, dem eine „atropinartige“ Base beigemengt war, die er durch Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Äther leicht und vollkommen vom Muskarin trennen konnte [3]). Ferner wurde behauptet, daß das Muskarin nicht durch Erregung des Vagus, sondern durch Lähmung des Herzmuskels wirkt, der durch Atropin wieder erregt werde. [4]) Diese Auffassung ist indessen durch die gründlichen Untersuchungen von Harnack und Hafemann [5]), von Kobert [6]) und von Cushny [7])

---

1) Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft. Berlin. 26. Jahrg. Bd. I. 1893. S. 801. Bericht von Prof. Schmidt, Marburg, über die Dissertation von G. Nothnagel: „Über das Muskarin.“ Vgl. ebenda S. 803: Hans Meyer u. S. 469: Fischer.

2) Petri, „Beiträge zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens.“ Dissertation. Bern 1880. — Luchsinger, „Eine toxikologische Versuchsreihe.“ Dieses Archiv. Bd. XIV. 1881. S. 370.

3) Schmiedeberg, „Bemerkungen über die Muskarinwirkung.“ Dieses Archiv. Bd. XIV. 1881. S. 376.

4) Sokoloff, „Physiolog. und toxikolog. Studien am Herzen“. Dissertation. Bern 1881. Zitiert nach Harnack und Hafemann, dieses Archiv. Bd. XVII. S. 145. — Klug, Archiv f. Physiol. 1882. S. 37. Zit. ebenda. — S. Ringer, Pactitioner. Bd. XXVI. 1881. S. 5. Zit. ebenda. — Löwit, Pflügers Archiv. Bd XXVIII. S. 312. Zit. ebenda. — Gaskell, Journal of physiol. Bd. III. Nr. 1. Zit. ebenda. — Weinzweig, Archiv f. Physiol. 1882. S. 527. Zit. ebenda. Ferner: Berggrün, „Experiment. Beitrag zur Kenntnis der Muskarinwirkung“. Zentralbl. f. Physiol. V. 1891. S. 776. Ransom, „Über Muskarinwirkung am Herzen“. Dieses Archiv. Bd. XXIII. 1887. S. 137.

5) Harnack und Hafemann, Dieses Archiv. Bd. XVII. S. 145.

6) Kobert, „Über die Deutung der Muskarinwirkung am Herzen“. Ebenda. Bd. XX. 1886. S. 92.

7) Cushny, „Über die Wirkung des Muskarins auf das Froschherz“. Ebenda. Bd. XXXI. 1893. S. 432.

endgültig widerlegt. Allerdings konnte Williams[1]) eine Zunahme des Pulsvolumens und Steigerung des mittleren Druckes am isolierten Froschherzen nachweisen und erklärt es für „nicht unmöglich, daß der Herzmuskel selbst vom Muskarin in ähnlicher Weise verändert wird wie vom Helleborein", doch soll es sich nach Harnack[2]) dabei um größere Dosen von Muskarin handeln.

Ist demnach die Muskarinfrage, so weit es sich um die Darstellung der chemischen und physiologischen bezw. toxikologischen Eigenschaften handelt, zur Zeit im wesentlichen als gelöst anzusehen, so ist doch die andere praktisch so sehr wichtige Frage, in welcher Beziehung das Muskarin zur Fliegenpilzvergiftung selbst steht, noch keineswegs hinreichend klar gestellt. Nach der Entdeckung des Muskarins lag zunächst der Gedanke nahe, die Muskarinvergiftung und die Fliegenpilzvergiftung im wesentlichen als identisch anzusehen, wie denn auch Schmiedeberg selbst[3]) betonte, daß das Studium des neu entdeckten Alkaloids dahin geführt habe, „gegen das Gift des Fliegenpilzes in dem Atropin ein physiologisches Antidot im wahren Sinne des Wortes kennen zu lernen, das bei zufälligen Vergiftungen mit dieser weit verbreiteten Pilzspezies die Gefahren in hohem Grade zu verringern, wahrscheinlich sogar ganz zu beseitigen, imstande sein wird." Auch aus der Übereinstimmung der Wirkung des mehr oder weniger gereinigten Extraktes der Pilze mit dem Muskarin selbst glaubte Schmiedeberg schließen zu dürfen „daß keine Veranlassung sei, im Fliegenpilz ein zweites Gift anzunehmen[4])." Ja, ein Vergleich der Wirkungen der einzelnen toxikologisch wichtigen Pilzspezies untereinander und mit denen des Muskarins führte Koppe[5]) zu der Vermutung, daß im Gegensatz zu den „die einzelnen Pilzspezies angeblich charakterisierenden Unterschieden in der Wirkung vielmehr die Identität aller Vergiftungen durch Pilze im höchsten Grade wahrscheinlich sei"; bei der Besprechung der bis dahin empfohlenen Therapie der Pilzvergiftung kommt Koppe daher zu dem Schluß, daß „durch die Anwendung des Atropins alle (bisher üblichen) Mittel, welche ohnehin keinen Erfolg versprechen, als gänzlich beseitigt angesehen werden dürfen."

1) Williams, „Über die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinwirkung". Ebenda. Bd. XIII. 1880. S. 1.

2) Harnack, Ebenda. Bd. XVII. S. 155.

3) L. c. S. 2.

4) L. c. S. 20.

5) L. c. S. 96.

Indessen sind gegen eine solche Schlußfolgerung doch verschiedene Einwände erhoben. Zunächst machte Schmiedeberg selbst auf die bereits erwähnte „atropinartige Base“ aufmerksam, die er aus einem aus Fliegenschwämmen gewonnenen Muskarinpräparat des Handels in der genannten Weise entfernen konnte, und fügt hinzu: „Ob es sich um ein neues im Fliegenpilz in einzelnen Fällen enthaltenes oder bei der Darstellung des Muskarins aus anderen basischen Verbindungen entstandenes Alkaloid handelt, konnte der geringen Menge wegen vorläufig nicht festgestellt werden“ [1]. Kobert[2]) behauptet mit voller Bestimmtheit, daß dieses „Pilzatropin“ schon im frischen Pilz in allerdings wechselnden Mengen vorkommt und das Bild der Vergiftung wesentlich beeinflußt. Die Annahme Koberts, daß dieses Pilzatropin im Norden besonders reichlich sich bilde, würde allerdings in bester Weise die bekannte Tatsache erklären, daß die Kamtschadalen aus Fliegenpilzen bereitete berauschende Getränke angeblich ohne nachteilige Folgen genießen können. Indessen bewiesen ist diese Annahme bis jetzt noch keineswegs, vielmehr konnte Schmiedeberg aus echten sibirischen Fliegenpilzen ein gut wirksames Muskarinpräparat herstellen, dagegen ließ sich auch bei genauester Untersuchung nach keiner Seite hin ein Unterschied von dem europäischen Fliegenpilz wahrnehmen [3]). Befremden muß auch, daß bisher dieses Pilzatropin, das ja nach Kobert auch in einheimischen Pilzen in wechselnden Mengen vorkommt, noch niemals rein dargestellt und näher untersucht ist, obgleich die Gewinnung desselben und die Trennung vom Muskarin auf dem von Schmiedeberg angegebenen Wege doch keineswegs schwierig ist. Übrigens gibt Kobert in seinem „Lehrbuch der Intoxikationen“ die Möglichkeit zu, daß im sibirischen Fliegenschwamm noch ein drittes, uns noch unbekanntes Alkaloid enthalten sei. Im Gegensatz zu diesen Angaben berichtet Nencki [4])

1) Schmiedeberg, „Bemerkungen über die Muskarinwirkung“. Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 378.

2) Kobert, „Über Pilzvergiftung“. St. Petersburger med. Wochenschr. 1891. Nr. 51. S. 463.

3) Harnack, Fliegenpilzalkaloide. Dieses Archiv. Bd. IV. 1875. S. 178.

4) Nencki, Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. 16. 1886. S. 361.

In Kunkels Handbuch der Toxikologie, S. 1049, Anm. 2, sind die Angaben Nenckis in etwas mißverständlicher Weise zitiert; es wird dort nicht erwähnt, daß Nencki mit sibirischen Fliegenpilzen gearbeitet hat, so daß der Leser, wenn er die Originalarbeit nicht zu Rate zieht, den Eindruck gewinnt, als habe es sich um einheimische Pilze gehandelt, zumal da Kunkel von „frischen“ Pilzen spricht, während Nencki ausdrücklich erwähnt, daß er getrocknetes, ihm aus Sibirien zugeschicktes Material verarbeitet habe.

daß er und Berlinerblau aus sibirischen Fliegenschwämmen durch bloßes Extrahieren mit Alkohol Muskarin nicht gewinnen konnten, daß das Extrakt auch physiologisch keine Muskarinwirkung erkennen ließ, daß dagegen das durch Auskochen des Pilzes mit Wasser bereitete Extrakt Muskarinwirkung gezeigt habe; er neigt daher zu der Annahme, daß das Muskarin im Pilze nicht präformiert sei, sondern erst durch gewisse Prozeduren bei der Extraktion erzeugt werde. Bei der Kürze der Nenckischen Mitteilungen wird es kaum möglich sein, eine Erklärung für diese auffallenden und allen anderen Berichten widersprechenden Beobachtungen zu finden. Möglich, daß auch hier das „Pilzatropin" eine Rolle gespielt hat.

So viel geht mit Sicherheit aus den angeführten, vor allem aber aus den folgenden Angaben hervor, daß die nach der grundlegenden Arbeit von Schmiedeberg und Koppe ziemlich allgemein verbreitete Vorstellung, als ob die Fliegenpilzvergiftung im wesentlichen identisch sei mit der Muskarinvergiftung, nicht wohl aufrecht erhalten werden konnte. Tierversuche mit frischer oder getrockneter Pilzsubstanz selbst wurden anscheinend weder von Schmiedeberg, noch von späteren Autoren angestellt oder wenigstens nicht veröffentlicht. Von den älteren Experimentatoren bietet uns Krombholz [1]) die sorgfältigsten Beobachtungen, und gerade seine Versuchsprotokolle weichen von dem typischen Verlauf reiner Muskarinvergiftung recht erheblich ab: taumelnder, schwankender Gang, maximale Erweiterung der anfangs verengerten Pupille, Konvulsionen bezw. Tetanus usw., das alles sind Symptome, die bei reiner Muskarinvergiftung niemals beobachtet werden und durch die Annahme einer „Prostratio virium" [2]) kaum genügend erklärt sein dürften. Geht doch Husemann [3]) sogar so weit, gerade die narkotische Wirkung als das für diesen Pilz Charakteristische anzusehen.

Was nun endlich die Fliegenpilzvergiftung beim Menschen betrifft, so sind vor allem die bereits von Koppe [4]) betonten Schwierigkeiten hervorzuheben: „aus dem so reichlich in der Literatur angehäuften Material über Pilzvergiftungen im allgemeinen das speziell auf den Fliegenschwamm bezügliche auszuscheiden und danach sowohl ein einheitliches Krankheitsbild der Fliegenschwammvergiftung

1) Krombholz, Naturgetreue Abbildungen und Beschreibungen der eßbaren, schädlichen und verdächtigen Schwämme. Prag 1832. Heft 2. S. 12ff.

2) L. c. S. 86 (bei Koppe).

3) Boudier-Husemann, Die Pilze in ökonom., chem. und toxikolog. Hinsicht. Berlin, bei G. Reimer, 1867. S. 114, Anm.

4) Koppe, l. c. S. 72.

im allgemeinen als auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen derselben erschöpfend zusammenzufassen". In den meisten Fällen von Pilzvergiftung handelt es sich ja um die Beimengung einer oder mehrerer giftiger Pilze unter eine weit größere Menge eßbarer Pilze infolge von Verwechslung, und die nachträgliche Feststellung der in einem solchen Falle die Vergiftung verursachenden Spezies ist oft ganz unmöglich. Beim Fliegenpilz ist eine solche Verwechslung mit eßbaren Pilzen in unseren Gegenden allerdings wohl ausgeschlossen, und gerade deshalb gehören bei uns die sicheren Fälle von reiner Fliegenpilzvergiftung zu den großen Seltenheiten. In Frankreich und Österreich aber hat die Ähnlichkeit des Fliegenschwammes mit dem dort heimischen Kaiserpilz (Agaricus caesarea mit gelbem Stiel und gelben Lamellen) schon wiederholt zu schweren Vergiftungen geführt. Zwei dieser Fälle, die ich nach Koppe[1]) zitiere, seien hier kurz angeführt:

1. Nach Vadrot[2]) erkrankten infolge solcher Verwechslung mehrere französische Soldaten in Rußland. „Nach Verlauf vieler Stunden traten folgende Erscheinungen auf: Beängstigung, Erstickungsnot, brennender Durst, heftiges Leibschneiden, kleiner, unregelmäßiger Puls, kalte Schweiße, cyanotische Färbung des Gesichtes, allgemeines Zittern, Meteorismus des Bauches, sehr übelriechende profuse Dejektionen. Die Kälte und Cyanose der Extremitäten, die Delirien und die äußerst heftigen Schmerzen dauerten ununterbrochen bis zum Tode, welcher im Laufe der folgenden Nacht eintrat. Einige von den Vergifteten, welche Brechmittel erhalten hatten, erbrachen und genasen". —

2. Sechs französische Offiziere auf Korsika genossen im Oktober 1859 ein Gericht reiner Fliegenpilze und erkrankten nach sechs Stunden unter Erbrechen und Koliken. „In der folgenden Nacht Krämpfe und Gefühl von Hitze im Oberleibe. Sie starben alle am 6. Tage bis auf einen, der sich einer rationellen Behandlung unterzogen hatte".

---

1) Ibidem. S. 75 u. 77.

2) Dissertation inaugur. Paris 1814. — Husemann (l. c. S. 113) bezweifelt, daß es sich in diesem Fall um reine Fliegenpilzvergiftung gehandelt hat, und zwar deshalb, weil die Erscheinungen längere Zeit auf sich warten ließen, als nach dem Genuß von Fliegenpilzen sonst der Fall zu sein pflegt. Dieser Einwand ist indessen durch die weiter unten zitierten Mitteilungen von Caglieri hinfällig geworden. Andererseits erhöht die ausdrückliche Angabe, daß es sich um Verwechslung mit Agar. caesareus gehandelt habe, meines Erachtens sehr die Wahrscheinlichkeit, daß eine wirkliche Fliegenpilzvergiftung vorliegt.

Im übrigen finden sich über die Symptomatologie der Fliegenpilzvergiftung folgende Angaben:

Krimer[1]) führt als Vergiftungssymptome an: „Neigung zum Erbrechen, Zusammenziehen der Kehle, Angst, Erstickungsnot, brennender Durst, heftiges Leibschneiden, Ohnmachten, Veränderungen der Physiognomie gleich der eines Betrunkenen, Blauwerden der Nase, Lippen und Fingerspitzen, Zittern, Auftreiben des Unterleibes. Irrereden, Konvulsionen und endlich der Tod nach 12—48 Stunden“.

Nach Bondier-Husemann (l. c.) beginnen die Erscheinungen sehr bald nach dem Genusse, schon nach 1/4, spätestens nach 2 bis 3 Stunden: Pupillenerweiterung, Schwindelgefühl, rauschähnliche Verwirrung, ja oft ein der Trunkenheit ähnlicher Zustand, bis zur völligen Betäubung und Bewußtlosigkeit, bezw. hochgradige psychische Verwirrung mit starker Erregung unter Schreien, stundenlang wiederholten Krampfanfällen, dabei Schaum vor dem fest geschlossenen Munde; lang anhaltende Bewußtlosigkeit, in der oft unbemerkt der Tod eintritt. Der Puls wird als klein, beschleunigt und regelmäßig beschrieben, in manchen Fällen aussetzend. Magen-Darmerscheinungen sollen weniger häufig beobachtet sein. — Die Genesung erfolgt, wenn überhaupt, schon in kurzer Zeit. Der Tod ist schon nach 6 Stunden, in anderen Fällen erst am 2. oder 3. Tage eingetreten. — Danach erscheint Husemann die Analogie der Fliegenpilzwirkung mit derjenigen der mydriatischen Gifte (Belladonna, Stramonium, Hyoscyamus), d. h. mit der des Atropins, besonders auffallend.

Aus neuerer Zeit liegen nur sehr wenige Berichte über Fliegenpilzvergiftung vor:

Wutscher[2]) berichtet über 4 Fälle von zweifelloser Vergiftung mit Agaric. muscarius (infolge von Verwechslung mit Amanita caesarea): Bald nach dem Genuß der „abgebrühten, gekochten, eingebrannten und etwas angesäuerten“ bezw. „in saurem Rahm gedünsteten“ Pilze stellten sich Anzeichen schwerer Vergiftung ein, die bei der Frau in heftigem Erbrechen, krampfhaften Zuckungen, Neigung zum Strecken und Rückwärtsbeugen, Aufregung und Sehstörungen bestanden, während der Mann, der nicht zum Erbrechen kommen konnte, dieselben Erscheinungen in noch weit stärkerem

1) Zitiert nach Krombholz, l. c. S. 11 (Angabe der Originalarbeit fehlt).

2) Wutscher, „Vergiftung mit Fliegenschwamm (Agaricus muscarins).“ Wiener med. Presse. 1872.



Maße zeigte. — In zwei weiteren Fällen standen heftige furibunde Delirien mit Tobsuchtsanfällen und viele Stunden lang anhaltenden klonischen Krämpfen, Rückwärtsziehen des Kopfes, Strecken und Rückwärtsbeugen des Stammes und Trismus im Vordergrund des Krankheitsbildes. — Nach Anwendung von Brechmitteln gingen sämtliche 4 Fälle in Genesung über.

Matthes[1]) schildert 5 Vergiftungen nach einem Gerichte, das aus verschiedenen eßbaren Pilzen zubereitet war. „Darunter fanden sich aber auch Teile, die dem gewöhnlichen Fliegenpilz (Amanita rubescens) angehörten". Offenbar ist das eine ungenaue Bezeichnung: entweder meint der Autor wirklich Amanita rubescens = rötlicher Wulstblätterschwamm oder grauer Fliegenschwamm, der durch schmutzig-graubräunlichen Hut, durch rötlichen Strunk und Rotwerden des Fleisches beim Bruch oder Schnitt (daher der Name!) von dem „gewöhnlichen" Fliegenpilz = Amanita muscaria sich unterscheidet; dann wäre diese Beobachtung sehr auffallend, da dieser Pilz nach Krombholz[2]) zwar als verdächtig gilt, aber zu so schweren Vergiftungsfällen bisher, so weit bekannt, nie geführt hat[3]). Oder aber er meint den „gewöhnlichen" oder „roten" Fliegenschwamm = Amanita muscaria, wie aus dem ganzen Vergiftungsbild sehr wahrscheinlich ist und wie auch v. Jacksch[4]) annimmt. — Die ersten Vergiftungserscheinungen (Gastralgien) traten $3\frac{1}{2}$—4 Stunden nach der Aufnahme der Pilze ein, dann folgten bald teils rauschähnliche Zustände und Delirien, teils Somnolenz, Cyanose der Lippen, Pulsverlangsamung, weite reaktionslose Pupillen, tonische Krämpfe nach sensiblen Reizen jeder Art, die sich in Zwischenräumen von 8—10 Minuten wiederholten und etwa 2 Stunden lang zu konstatieren waren. — Nach Darreichung von Brechmitteln, Drasticis und subkutanen Ätherinjektionen erfolgte 3—4 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome bei allen Vergifteten Entleerung der Pilzmassen und endlich völlige Genesung.

Königsdörffer[5]) berichtet über 6 Fälle von Pilzvergiftung, bei welchen er Boletus pachypus oder B. calopus als Ursache ver-

---

1) Matthes, „5 Vergiftungen mit Pilzen. Strychninkrämpfe." Berlin. klin. Wochenschr. 1888. S. 107.

2) Krombholz, l. c. S. 17.

3) Boudier-Husemann, l. c. S. 143.

4) Nothnagels Spez. Pathologie und Therapie. Bd. I. S. 550.

5) Königsdörffer, „6 Fälle von Pilzvergiftung mit Ausgang in Heilung". Therap. Monatsschr. VII. 1893. S. 571.

mutet, indessen erscheint diese Vermutung wenig wahrscheinlich, da die Giftigkeit der genannten Arten nicht erwiesen ist; auch läßt das Krankheitsbild, das sich ganz den beschriebenen Fällen anreiht, die Annahme durchaus berechtigt erscheinen, daß es sich tatsächlich um Fliegen- (oder Panther-?) Pilze gehandelt hat, wie auch Kunkel[1]) annimmt: — 6 Personen, Mitglieder einer Familie, hatten abends 7 Uhr Pilze gegessen und erkrankten bald danach unter Erscheinungen von Übelkeit und Schwindel. Der gegen 9½ Uhr eintreffende Arzt fand bei dem Vater, einem 30jährigen Manne, „vollständiges Irresein, maniakalische Delirien, so daß er durch 4 starke Männer gehalten werden mußte, die fortwährend alle Kraft aufboten, ihn an Versuchen zu Gewalttätigkeiten zu hindern. Zwischendurch traten häufig tonisch-klonische Zuckungen in den verschiedensten Muskelgruppen des Körpers auf. Die Haut war blaß, von kaltem Schweiß bedeckt, der Puls klein, flatternd, ca. 140. — Ein 8jähriges Mädchen lag schweißbedeckt, mit schwachem, stark beschleunigtem Puls, bewußtlos, schrie von Zeit zu Zeit laut auf, hatte tonisch-klonische Zuckungen am ganzen Körper, die sich bis zu tetanischen Kontraktionen steigerten; starker Trismus, Zähneknirschen, keine Nackenstarre. Beide Patienten hatten noch nicht gebrochen. — Die übrigen Personen waren weniger schwer erkrankt, sie hatten zum Teil sofort ergiebig erbrochen. — Nach Darreichung von Brechmitteln und Applikation von subkutanen Strychnininjektionen erfolgte vollständige Genesung, doch fiel bei dem Vater am nächsten Tage noch eine starke Pupillenverengerung auf; ob dieselbe auch am Abend vorher bestanden hat, ist nicht erwähnt, aber wohl wahrscheinlich.

Caglieri[2]) berichtet über eine angeblich durch Agaricus muscarius verursachte Pilzvergiftung, die ebenfalls eine ganze Familie (6 Personen) betraf. Die Symptome traten nach ca. 12 Stunden auf und bestanden in Erbrechen und Diarrhöe, bezw. in Atembeklemmung, großer Schwäche und Krämpfen. Die Pupillen waren stark verengt, der Puls schnell und regelmäßig. Der Tod erfolgte 30, 50 bezw. 80 Stunden nach der Mahlzeit. — Diese aus verschiedenen Gründen ganz besonders interessanten Krankengeschichten werden später noch ausführlich besprochen werden.

Um Fliegenpilzvergiftung wird es sich auch in dem von De-

---

1) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. S. 1052.

2) Caglieri, Guido E., „Mushroom poisoning". New York med. Record. LII. 9. S 298. August 1897.

lobel[1]) mitgeteilten Fall gehandelt haben: der Patient war schweißbedeckt, hatte enge Pupillen, einen Puls von 24 (!), stertoröse Atmung und kollabierte sehr stark. Keinerlei Erscheinungen von seiten des Intestinaltraktus, aber Anurie. — Durch Atropin und besonders nach Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (1000 ccm) besserte sich der Kranke rasch.

So sehr diese kurz skizzierten Krankheitsbilder auch unter sich verschieden sind, so stimmen sie doch darin sämtlich überein, daß sie von dem bekannten Bilde einer reinen Muskarinvergiftung erheblich abweichen. Mit Recht wird daher neuerdings betont, daß Fliegenpilz- und Muskarinvergiftung keineswegs identisch sind (Husemann [l. c.], v. Jacksch [l. c.] u. a). Da indessen aus den erörterten Gründen die Kasuistik der Pilzvergiftungen zur Entscheidung dieser Frage nur mit großer Vorsicht zu verwerten ist, so mußte eine erneute experimentelle Prüfung der Frage: welche Bedeutung dem Muskarin bei der Vergiftung mit dem Schwamm selbst zukommt und inwiefern eventuell vorhandene andere Substanzen von Einfluß sind, von Interesse sein. Herr Professor Jacobj veranlaßte mich daher, dieser Frage näher zu treten.

I. Quantitative Bestimmung des Muskaringehaltes der Fliegenpilze.

Die Voraussetzung für die Entscheidung der gestellten Frage bildet die Möglichkeit einer wenigstens annähernden quantitativen Bestimmung des Muskaringehaltes der frischen Pilze, da nur auf diesem Wege sich ein Urteil gewinnen ließ, ob das Muskarin überhaupt in solcher Menge in den Fliegenpilzen enthalten sei, daß es bei der Pilzvergiftung, wie sie durch den Genuß einiger Pilze entstehen kann, eine lebensgefährliche Wirkung zu entfalten vermag.

Die einzige Angabe, die ich darüber in der Literatur habe auffinden können, ist die gelegentliche Bemerkung Schmiedebergs, daß er aus 30 g getrockneter, alter Fliegenpilze 5 mg reines trockenes schwefelsaures Muskarin gewonnen habe[1]). Indessen war von vornherein anzunehmen, daß die zur Reindarstellung des Alkaloids angegebenen Methoden für eine quantitative Bestimmung nicht geeignet sein würden, da sie sehr kompliziert sind und einzelne

1) Delobel, „De l'empoissonnement par les champignons". Presse médicale. VII. 78. 1899 Zitiert nach dem Referat in Schmidts Jahrb.

2) L. c. S. 9.

Manipulationen (wiederholtes Ausfällen der Lösungen mittelst Bleiessig und Ammoniak, Eindampfen mit einem Überschuß von Bleioxydhydrat usw. usw.) kaum ohne nachteiligen Einfluß auf die Größe der Ausbeute sein dürften. Insbesondere aber kann die Trennung des Muskarins vom Cholin durch fraktionierte Fällungen und Kristallisationen auf Grund der verschiedenen Löslichkeit ihrer Golddoppelsalze [1]) keine quantitativ brauchbaren Werte geben. Dagegen mußte die ja sehr charakteristische physiologische Wirksamkeit des Muskarins die Möglichkeit bieten, wenigstens annähernd quantitativ den Gehalt zu bestimmen, und es galt daher, auf möglichst schonende Weise ein Präparat zu gewinnen, das einerseits sicher das gesamte Muskarin einer bestimmten Pilzmenge enthält, andererseits aber genügend gereinigt ist, um die Wirkung fremder Substanzen neben dem Muskarin sicher auszuschließen.

Eine einfache Überlegung ergab, daß es auf Grund der Leichtlöslichkeit des Muskarins in absolutem Alkohol gelingen müsse, die Eiweißstoffe, die Kohlehydrate und vor allem die für die Beurteilung der Wirkung höchst unbequemen Kalisalze auszuschalten; und daß die event. vorhandene „atropinartige Base“ Schmiedebergs durch Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Äther sich leicht entfernen lasse. Man durfte annehmen, daß auf diese Weise einerseits den Pilzen sämtliches Muskarin entzogen werden könne, ohne daß andererseits die angestellten Manipulationen die Quantität des Muskarins in irgendwelcher Weise schädigen würden.

1. Darstellung des Ausgangsmaterials (= Rohextrakt) und der Rohmuskarinlösung.

In der Tat schienen die von Herrn Professor Jacobj in dieser Richtung angestellten Vorversuche ein befriedigendes Ergebnis zu versprechen. Zur Gewinnung eines gleichmäßigen und auch quantitativ ausreichenden Ausgangsmaterials hatte dann Prof. Jacobj im Herbst 1901 eine große Menge Fliegenpilze (= rund 15 kg [2])) in

1) Harnack, l. c. Archiv IV. S. 170.

2) Das Gewicht der frischen Pilze wurde nachträglich in folgender Weise ermittelt: Der Preßrückstand nach der Alkoholextraktion betrug 890 g Rohtrockensubstanz = 787,64 g absol. Trockensubstanz (da die Rohtrockensubstanz beim Trocknen im Exsikkator noch 11,5 Proz. ihres Gewichtes verlor). Nach verschiedenen Bestimmungen entspricht: 1 g absol. Trockensubstanz = 19,08 g frischer Pilzsubstanz, folglich 787,64 g absol. Trockensubstanz = 19,08 . 787,64 = 15028,17 g frischer Pilzsubstanz, oder abgerundet = 15 kg frischer Pilzsubstanz. 1 g des wässrigen Extraktes (Rohextrakt) entspricht demnach 2 g frischer Pilzsubstanz.

der Umgebung von Isny im Allgäu gesammelt, die sofort nach dem Einsammeln in 96 prozentigen Alkohol getan und mehrere Wochen lang extrahiert wurden; dann wurde der Alkohol abdestilliert und auf diese Weise 7500 g wässriges Extrakt (Rohextrakt) erhalten [1]). Es gelang Herrn Professor Jacobj ferner im Winter 1901/02 aus einer Probe dieses Rohextraktes durch Alkoholbehandlung ein Präparat zu gewinnen, das in minimalster Menge den typischen Muskarinstillstand am Froschherzen verursachte und nur schwach gelblich gefärbt war.

Auf Grund dieser orientierenden Versuche nahm ich im Frühjahr 1902 die systematische Untersuchung des Rohextraktes in Angriff. In mehreren Versuchsreihen wurden je 500 bezw. 1000 bezw. 1500 g dieses wässrigen alkoholischen Extraktes als Ausgangsmaterial zur Darstellung einer physiologisch wirksamen Muskarinlösung verarbeitet, und zwar hat sich folgendes Verfahren als das relativ einfachste und schonendste erwiesen:

Das Filtrat des wässrigen Extraktes wird auf dem Wasserbade bis zur Sirupdicke eingeengt, mit etwa der 3fachen Menge 96 prozentigen Alkohols versetzt und zum Absetzen hingestellt. Nach 12—24 Stunden hat sich eine klare, gelbrötliche Flüssigkeit von dem schmierigen, schwarzbraunen Bodensatz abgehoben. Nach dem Filtrieren wird der Rückstand [2]) wiederholt mit 96 prozentigem Alkohol behandelt und die so erhaltenen Filtrate mit dem ersten Filtrat vereinigt; tritt dabei wieder eine Trübung ein, so läßt man nochmals absetzen. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade wieder zur Sirupdicke eingedampft, mit reinem Sand gemischt und im Exsikkator im Vakuum getrocknet. Dann wird der Sand so lange mit immer neuen Mengen absoluten Alkohols extrahiert, bis letzterer kaum noch eine schwach gelbliche Färbung annimmt [3]). Die ver-

1) Der Preßrückstand erwies sich bei wiederholten Versuchen als vollständig unwirksam.

2) Die wässrige Lösung dieses Rückstandes bewirkte bei der Katze nur Speichelfluß und leichte Reizung des Magendarmkanals (Durchfall, Erbrechen), dagegen keine Pupillen- und Pulsveränderung. Am Frosch war eine schwache Muskarinwirkung angedeutet.

3) Um uns zu vergewissern, daß alles Muskarin extrahiert sei, haben wir in manchen Fällen eine Probe des zur letzten Extraktion benutzten absoluten Alkohols, der gar nicht oder nur ganz schwach gefärbt war, auf dem Wasserbad eingeengt, unter Wasserzusatz den Alkohol entfernt und die erhaltene wässrige Lösung am Froschherzen geprüft. Das Ausbleiben jeder Verlangsamung der Pulsationen bewies, daß in der Tat der Rückstand „erschöpft" war.

einigten mittelst Alkohol absolut. gewonnenen Auszüge werden auf dem Wasserbad eingeengt, mit Wasser versetzt und so lange weiter erwärmt, bis aller Alkohol entfernt ist. Beim Wasserzusatz entsteht meist noch eine geringe Ausscheidung von braunschwarzen, harzigen Massen, die abfiltriert werden müssen. Das Filtrat wird mit Wasserzusatz auf ein bestimmtes Volumen gebracht, das wir meist — durchaus willkürlich — so wählten, daß das Volumen der erhaltenen Lösung = $^1/_{10}$ des als Ausgangsmaterial benutzten wässrigen Extraktes war.

Die auf diese Weise erhaltene „Rohmuskarinlösung" fluoresziert stark, indem sie bei durchfallendem Licht rotbraun, bei auffallendem Licht dunkelgrün erscheint, sie reagiert meist neutral oder schwach sauer. In allen Fällen wurde dann diese Lösung, nachdem sie mit Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht war, wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, der im Scheidetrichter abgetrennt wurde. Nach Neutralisation und vollständiger Entfernung des Äthers ist die Lösung zur physiologischen Wirksamkeitsbestimmung fertig. Will man auch die Farbstoffe noch entfernen, so kann man das unbeschadet der Wirksamkeit der Lösung tun, indem man sie nach Zusatz von etwa einem Teelöffel gereinigter Blutkohle unter häufigem Umschütteln ca. 12—24 Stunden stehen läßt, filtriert, den Kohlerückstand wiederholt mit Wasser und Alkohol auswäscht, die erhaltenen Filtrate vereinigt, im Wasserbade bis zur völligen Entfernung des Alkohols eindampft und mit Wasser wieder auf das ursprüngliche Volumen von 50 ccm bringt. Man erhält dann eine völlig oder doch fast völlig farblose Lösung.

Die Lösung kann — unbeschadet der Wirksamkeit (vergl. Tabelle Nr. 8, G_{9-11}) — auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht werden. Wir verfuhren später meist in der Weise, daß wir einen Teil der Lösung sterilisiert im eingeschmolzenen Glasröhrchen aufbewahrten, einen anderen Teil im Wasserbad zum Extrakt eindickten, in einem Einschmelzröhrchen im Exsikkator über Schwefelsäure zur Trockne brachten und einschmolzen. Zum Gebrauch wird ein aliquoter Teil der Trockensubstanz gelöst.

2. Wertigkeitsbestimmung der Rohmuskarinlösung durch Versuche am Frosch.

Über die Wirkung des Muskarins auf das Froschherz in quantitativer Hinsicht liegen folgende Angaben vor:

Nach Schmiedeberg[1]) tritt nach Dosen von $^1/_{20}$ bis $^1/_{40}$ mg freien Muskarins in der Regel Herzstillstand ein.

Harnack[2]) bestätigt diese Angabe: er sah den diastolischen Stillstand am Froschherzen im Durchschnitt nach $^1/_{20}$ bis $^1/_{30}$ mg reinen salzsauren Muskarins = $^1/_{30}$ bis $^1/_{40}$ mg freien Muskarins eintreten.

Uns erschien daher die Wirkung auf das Froschherz zur Wertigkeitsbestimmung unserer Lösung am besten geeignet, da wir hoffen durften, mit entsprechend kleineren Mengen unseres Materials auszukommen, als etwa für Katzen erforderlich sein würden. Die Gegenwart des Cholins, das ja sicher in unserer Lösung neben dem Muskarin enthalten war, mußte nach den Untersuchungen von Böhm[3]) für das Froschherz gleichgültig bleiben; andere muskarinartige Ammoniumbasen konnten als ausgeschlossen gelten. Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie sie von Schmiedeberg[4]) beschrieben ist, mit dem Unterschied, daß die Injektion anfangs durch das Maul hindurch in den Seitenlymphsack, später von der abgetragenen Hautpartie aus subkutan durch den Seitenlymphsack hindurch in den Schenkellymphsack geschah. Nach Herausnahme des Sternums wurde bei den ersten Versuchsreihen stets der Herzbeutel eröffnet; später wurde davon meist abgesehen, um das Herz möglichst vor allen äußeren Reizen zu schützen — die Beobachtung ist auch ohne Eröffnung des Herzbeutels sehr gut möglich. Vor Einführung der Lösung wurde das Gewicht des Tieres und die Zahl der normalen Pulsationen in $^4/_4$ Minuten festgestellt, dann unter Zuhilfenahme des Chronoskops der Verlauf beobachtet und die Zahl der Herzkontraktionen für jede Viertelminute notiert.

Auf eine ausführliche Wiedergabe sämtlicher Versuchsprotokolle muß ich verzichten und teile in den nachfolgenden Tabellen nur kurz die Ergebnisse mit. Um aber an einem Beispiel zu zeigen, in welcher Weise die Beobachtungen protokolliert wurden, gebe ich zwei aus den nachfolgenden Tabellen beliebig herausgegriffene Versuchsprotokolle ausführlich wieder.

1) L. c. S. 27.

2) L. c. S. 177.

3) Böhm, l. c. (Archiv XIX). S. 91.

4) Schmiedeberg, l. c. S. 24.

Versuch 1.
(Vergl. Tabelle 2: C 1.)
Juni 1902.
R. esculenta, 24 g.
Normal: 9 + 9 + 8 + 9 [1]).

9.32 Injektion 1 ccm Lösung C.
9.33 9 + 8 + 9 + 9 [1])
34 10 + 9 + 8 + 9
35 9 + 8 + 6 + 6
36 6 + 5 + 5 + 5
37 4 + 3 + 2 + 2
38 2 + 2 + ——
39 — — + (1) + — [2])
40 ————
41 ————
42 ————
43 —— + { (1) + — [2])
44 (1) + ——
45 ———— Senkg. d. rot. Blutkörp.
10.05 ————
06 ————
Dauert so fort bis:
11.00 1 + 2 + 2 + 3
3 + 2 + 2 + 2
2 + 2 + 1 + 3
11.55 3 + 2 + 3 + 3.
Versuch abgebrochen.

Ergebnis: 7 Minuten post inject. Stillstand von 5/4 Stunden Dauer. — Dann langsam steigend auf ca. 10 bis 12 Schläge pro Minute.

Versuch 2.
(Vergl. Tabelle 9: J 9.)
11. Dezember 1902.
R. esculenta, 37 g.
Normal: 4 + 3 + 4 + 4 [1]).

10.34 Injektion 0,1 ccm Lösung J.
10.35 4 + 4 + 4 + 3 [1])
4 + 4 + 4 + 4
4 + 4 + 4 + 4
5 + 4 + 4 + 4
4 + 4 + 4 + 4
10.40 5 + 4 + 4 + 4
4 + 4 + 4 + 4
4 + 4 + 4 + 4
4 + 3 + 4 + 4
4 + 3 + 4 + 3
10.45 3 + 4 + 3 + 3
3 + 3 + 2 + 2
2 + 2 + 1 + —
— + 1 + ——
—— + 1 + —
10.50 ———— + 1
————
————
— + 1 + ——
1 + —— + 1
10.55 ————
————
————
————
11.00 ————
11.10 ————
————
————
1.00 ————
————
3.10 ————
————
4.00 ————
————
4.15 1 Tropfen Atropinlösung direkt aufs Herz.
4.21 6 + 6 + 7 + 7
Versuch abgebrochen.

Ergebnis: Absoluter und dauernder Stillstand 20 Minuten post inject. — Nach 5 Stunden durch Atropin wieder aufgehoben.

---

1) Zahl der Herzkontraktionen in 1/4 Minuten.

2) Die Einklammerung der Zahlen bedeutet, daß die Zuckungen nur ganz minimal, kaum sichtbar waren. — Eine { bedeutet heftige spontane Bewegungen des Frosches.

a) Die Bedeutung der Jahreszeit für die Gesetzmässigkeit der Mukarinwirkung am Froschherzen.

Die Voraussetzung für die Möglichkeit einer quantitativen Muskarinbestimmung mittelst des Froschherzversuches war natürlich die Gesetzmäßigkeit der Wirkung, d. h. die Intensität der Wirkung muß dem wirklichen Muskaringehalt genau proportional sein. Freilich hat Schmiedeberg bereits darauf aufmerksam gemacht, daß „die Zeit, die bis zur Sistierung der Herztätigkeit vergeht, nicht streng an die Giftmenge gebunden ist", aber es geht doch aus seinen Versuchsprotokollen hervor, daß in der Mehrzahl der Fälle der Stillstand um so vollständiger ist und um so schneller eintritt, je größer die angewandte Dosis gewesen. Um so auffallender war es, daß wir bei der Prüfung unserer in obiger Weise dargestellten Rohmuskarinlösungen — ganz im Gegensatz zu den Erfahrungen, die Herr Professor Jacobj bei seinen bereits erwähnten Versuchen im Winter 1901/02 gemacht hatte, — nur ganz ausnahmsweise einen länger dauernden absoluten, d. h. durch keinerlei Kontraktionen unterbrochenen Stillstand am Froschherzen erzielen konnten, und daß andererseits die Intensität der Wirkung von der Größe der Dosis durchaus unabhängig sich erwies, vielmehr war die Wirkung so ungleichmäßig, daß eine Wertigkeitsbestimmung auf diesem Wege zunächst ganz ausgeschlossen zu sein schien.

Als Beleg dafür mögen die tabellarischen Übersichten über die Versuchsreihen A, C und D dienen (vgl. Tab. 1—3).

In allen Versuchen der Reihe A (vgl. Tab. 1 auf S. 382 u. 383) ist die Muskarinwirkung in Gestalt einer ausgesprochenen Pulsverlangsamung mit typischer Verlängerung der Diastole stets deutlich beobachtet. Absoluter Stillstand tritt häufiger bei R. esculenta als bei R. temporaria ein, der Eintritt desselben scheint aber offenbar nicht von der Größe der Dosis abzuhängen, da er nach 0,25 ccm (A_7) ebenso deutlich und dauernd eintrat wie nach 0,8 ccm (A_{13} und $_{15}$), aber andererseits in manchen Fällen trotz gleich hoher Dosis ausblieb. Aus dieser Versuchsreihe scheint demnach nur das eine hervorzugehen, daß die Wirkung bei R. esculenta nicht ganz so ungleichmäßig ist wie bei R. temporaria; eine Wertigkeitsbestimmung der Lösung A in quantitativer Hinsicht erschien aber nach diesen Versuchen ausgeschlossen.

In der Versuchsreihe C (vgl. Tab. 2 auf S. 384 u. 385) tritt die Ungleichmäßigkeit der Wirkung besonders deutlich hervor, da die Gaben meist gleichgroß und die Froschart meist dieselbe (R. esculenta) war. Durch das verschiedene Gewicht der Frösche ist die Ungleichmäßigkeit der Wirkung nicht zu erklären und auch die Be-

T

Versuchs-reihe und Nummer	Datum 1902	Dosis ccm	Froschart	Gewicht des Frosches in g	Normale Pulszahl in ¼ Min.	Beobachtungsdauer in Stdn.
A 1	24. April	0,2	?	?	12—13	5
2	=	1,0	?	?	13	3½
3	=	0,6	?	?	12	3
4	29. April	1,0	R. temporaria.	28	11	7½
5	=	0,5	R. esculenta.	27	9—10	7
6	=	0,5	R. temporaria.	53	?	6½
7	Mai	0,25	R. esculenta.	40	8—12	5
8	=	0,4	R. temporaria.	28	12	3½
9	=	0,5	=	26	8—9	5½
10	=	1,0	=	19	8—9	5
11	=	1,0	=	25	?	2
12	=	4,0 konzentr. auf 0,5 ccm.	=	21	?	4
13	Juni	8,0 konzentr. auf 1,0 ccm.	R. esculenta.	30	16	8
14	=	do.	=	33	18	7
15	=	do.	=	25	13—14	1

handlung mit Tierkohle zeigt keinerlei maßgebenden Einfluß auf die Wirksamkeit.

Die Darstellung der Lösung D (s. Tab. 3) war genau dieselbe wie die von A und C, nur war die Extraktion des Sandtrockenrückstandes noch länger fortgesetzt als bei A (gemäß den bei C gemachten Erfahrungen). — Die Lösung D_a ist durch Vereinigung der Reste der Lösungen D (ca. 47 ccm) + C (ca. 20 ccm) + A und B (? ccm) hergestellt, die vereinigten Lösungen wurden nochmals schwach alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt.

belle 1.

Verlauf		Bemerkungen
Stillstand	bezw. maximale Verlangsamung	
—	1—2 Schläge pro 1/4 Min., 43 Min. nach der Injekt., dauert einige Stunden.	—
—	2 Schläge pro 1/1 Min., 43 Min. post inject., dauert 3 Stunden.	Durch Atropin aufgehoben.
—	1—2 Schläge pro 1/4 Min., 15 Min. post inject.	Langsam steigend auf 11 Schläge pro Minute.
5 Min. post inject. Stillstand von 1 Min. Dauer.	—	Nach 7 Min. post inject.: 10 Pulse pro Min. 1 Tropfen direkt aufs Herz, danach Sinken der Pulszahl auf 3 pro Min., steigt bald wieder auf 7 pro Minute.
Absol. Stillst. 3 Min. post inject., 1/2—1 Std. dauernd.	—	Nach 3 Stunden 7 Schläge pro Min.
Stillstand nach 2 1/2 Min.	—	Stillstand anfangs von vereinzelten Kontraktionen unterbrochen (1 mal in 2 Min.), nach 2 Stunden absolut.
Absolut und dauernd. 2 3/4 Stdn. post inject.		—
—	2 Schläge pro Minute, 27 Min. post inject.	Langsam steigend auf 9 bis 10 pro Minute.
	1 Schlag pro Min., 3 Min. post inject.	Langsam steigend auf 15 pro Min.
—	1 Schlag pro Min., 8 Min. post inject.	Langsam steigend auf 7 pro Min.
	3 Schläge pro Minute, 2 Stdn. post inject.	—
—	1 Schlag pro Minute, 36 Min. post inject.	Die Verlangsamung dauert ca. 3 Stunden unverändert fort, dann Versuch abgebrochen.
Absolut u. dauernd, ca. 5 Stdn. post inject.	—	Wenige Minuten nach der Injektion Pulse stark verlangsamt (1—2 pro Min.) u. ganz oberflächl. Stillstd. nach 2 1/2 stündiger Dauer durch Atropin aufgehoben.
—	1—2 Schläge pro Min.	Weder Aufträufeln von physiolog. NaCl-Lösung noch Eintauchen in die Lösung ändert die Wirkung.
Absolut, 7 Min. post inject., dauert 35 Min.	—	Später 8—9 ganz schwache Zuckungen pro Minute.

In allen diesen Versuchen trat qualitativ die Muskarinwirkung deutlich hervor, irgendwelche quantitative Gesetzmäßigkeit dürfte sich indessen aus den vorliegenden Versuchsergebnissen kaum ableiten lassen.

Ganz ähnlich ungleichmäßig waren die Versuchsergebnisse mit den aus den Lösungen D, E und F durch Fällung mittelst Kaliumwismuthjodid dargestellten, gereinigten Präparaten, auf die ich später noch zurückkomme. Auf absolute Reinheit konnten dieselben allerdings keinen Anspruch machen, da auf die Trennung vom Cholin

Ta

Versuchs-reihe und Nummer	Datum	Dosis ccm	Froschart	Gewicht des Frosches in g	Normale Pulszahl pro 1/4 Minute	Beobachtungs-dauer in Stdn.
C 1	Sommer 1902	1	R. esculenta.	24	9	2 1/2
2	=	1	=	30	8	3
3	=	0,5	=	27	9—10	3 1/4
4	=	1,0	=	43	9	3 1/2
5	=	1,0	=	25	14—15	3/4
6	=	1,0	=	27	13	3/4
7	=	1.0	=	35	13	1
8	=	1,0 konzentr. auf 0,2 ccm.	=	31	8—10	1 1/2
9	=	1,0 konzentr. auf 0,2 ccm.	R. temporaria.	30	?	2 1/4

Ta

Versuchs-reihe und Nummer	Datum	Dosis ccm	Froschart	Gewicht des Frosches in g	Normale Pulszahl pro 1/4 Minute	Beobachtungs-dauer in Stdn.
D 1	Juli 1902	1	R. esculenta.	27	6—10	2 1/2
2	=	1	=	42	10—12	2 1/2
3	=	0,5	=	42	16—17	1/2
Da 1 Lös.	=	0,5	=	37	11—12	2
2	=	0,5	R. temporaria.	45	11—12	2
3	=	0,5 konzentr. auf 0,25 ccm.	=	40	11—12	1 1/2

belle 2.

Verlauf		Bemerkungen
Stillstand	bezw. maximale Verlangsamung	
7 Minuten post inject. Stillstand von 5/4 Std. Dauer.	—	Langsam steigend auf ca. 10—12 Schläge pro Minute.
50 Minuten post inject. Stillstand absolut u. dauernd.		—
Absoluter Stillstand tritt nicht ein!	4 Schläge pro Min.: 54 Min. post inject.	Langsam steigend auf ca. 12 Schläge pro Minute.
	1—2 Schläge pro Min.: 9 Min. post inject	do.
	26—28 Schläge pro Minute: 29 Min. post inject.	Mit Tierkohle entfärbte Lösung.
	6—8 Schläge pro Minute: 35 Min. post inject.	
Stillstand 39 Min. post inject., dauert ca. 20 Minuten.	—	
Stillstand 2 Min. post injekt., dauert 3 Minuten; dann dauernde Verlangsamung auf 1—2 Schläge pro Minute.	—	
Stillstand 15 Min. post inject., dauert 2½ Min., dann dauernde Verlangsamung auf 1—4 Schläge pro Minute.	—	

belle 3.

Verlauf		Bemerkungen
Stillstand	bezw. maximale Verlangsamung	
—	5—6 Schläge pro ¼ Min., 12 Min. post inject.	—
Stillstand nach 7 Min., unterbrochen v. schwachen, alle 2—3 Min. auftretenden Kontraktionen.	—	Senkung der roten Blutkörperchen, 50 Min. post inject.
—	12 Schläge pro Min., 25 Min. post inject	—
—	5 Schläge pro Min., 14 Min. post inject.	—
—	9 Schläge pro Min., 8 Min. post inject.	—
Absoluter Stillstand nach 40 Minuten.	—	Senkung der roten Blutkörperchen, 1½ Stdn. post inject.

(mittelst der Golddoppelsalzbildung) verzichtet war. Um so wichtiger war es, Kontrollversuche mit einem durchaus einwandfreien, von Schmiedeberg selbst seinerzeit dargestellten Mukarinpräparat zu machen, deren Ergebnis indessen ebenso unbefriedigend war wie alle früheren Versuche mit eigenen Präparaten. Ebenso verhielt sich eine von Dr. Faust im Schmiedebergschen Laboratorium vor kurzem hergestellte Mukarinlösung, wie aus den nachfolgenden Versuchstabellen ersichtlich, und sogar das Tetramethylammoniumtrijodid [1]), das im Winter vorher sich als sehr wirksam erwiesen hatte, zeigte eine ebenfalls recht unvollkommene Wirkung.

Demnach konnte die Ursache für die ungleichmäßigen Versuchsergebnisse nur an dem Froschmaterial liegen, und es lag der Gedanke nahe, daß die warme Jahreszeit — die Versuche waren während des Frühjahrs und Sommers 1902 ausgeführt — dabei nicht

Tabelle 4. Muskari

Datum	Dosis mg	Froschart	Gewicht des Frosches in g	Normale Pulszahl in $1/4$ Min.	Beobachtungsdauer in Stdn.
Sommer 1902	0,1	R. temporaria.	25	12—13	7
=	0,1	R. esculenta.	31	7—8	6
=	0,075	R. temporaria.	22	10—13	2
=	0,062	=	27	9—10	9
=	0,8	=	30	13—14	$1/2$
=	0,4	=	25	13—14	$1^1/4$
=	0,2	=	25	11—12	2
20. Febr. 1903	0,05	R. esculenta.	39	7—8	5
=	0,1	=	35	8—9	24
=	0,1	=	30	8—9	9
=	0,1	=	35	7—8	9
24 Febr.	0,09	R. temporaria.	42	11	6
=	0,09	=	35	11	6
=	0,05	R. esculenta.	35	9—10	8
=	0,05	=	35	8—9	$1^1/2$
=	0,025	=	35	10—11	15

1) Jacobj u. Hagenberg, Tetramethyl- u. Äthylammoniumjod. D. A. 48. 1902. S. 48

ohne Einfluß sei. Versuche an Fröschen, die zweimal 24 Stunden bezw. 8 Tage lang im Eisschrank gehalten waren, zeigten einmal, daß durch den Einfluß der Kälte schon die normale Pulszahl (meist 10—14 pro $^1/_4$ Min.) auf 6—7 pro $^1/_4$ Min. sank, und daß die Muskarinwirkung bei ihnen wenigstens etwas gleichmäßiger und anhaltender war als bei den bisherigen Versuchen. Es wurde daher in der Folgezeit auf den Einfluß der Jahreszeit besonders geachtet, und ich glaube durch die folgenden Tabellen den Nachweis führen zu können, daß sowohl bei dem Schmiedebergschen Muskarin wie bei der Faustschen Lösung und den selbst hergestellten Präparaten die Wirkung während der Wintermonate eine auffallend viel gleichmäßigere und anhaltendere ist als im Sommer. Die Tabellen lassen ferner erkennen, daß R. esculenta für diese Versuche geeigneter ist als R. temporaria.

Schmiedeberg.

Verlauf: Stillstand	Verlauf: bezw. maximale Verlangsamung	Bemerkungen
—	1—2 Schläge pro $^1/_4$ Min., 5 Min. post inject., langsam steigend auf 6—7 Schläge pro $^1/_4$ Min.	Auch direktes Aufträufeln der Lösung aufs Herz macht nur Verlangsamung auf 3—4 Schläge pro $^1/_4$ Min.
	2—3 Schläge pro 1 Min., 9 Min. post inject., langsam steigend auf 6—7 Pulse pro 1 Min.	Ein Tropfen direkt aufs Herz macht Stillstand für 1—2 Min. abwechselnd mit 1—2 Schlägen pro Min.
Unmittelbar bezw. 1 Min. post inject. entweder ein ca. 1 Min. dauernder Stillstand oder Verlangsamung auf 1—2 Schläge pro $^1/_4$ Min., dann langsames Ansteigen im Verlauf einiger Stunden bis auf 5—7 Pulse pro 1 Min.		—
—	1—2 Schläge pro $^1/_4$ Min., 14 Min. post inject.	Nach $1^1/_2$ Stunden langsames Ansteigen auf 4 Schläge pro $^1/_4$ Min.
Stillstand $5^1/_2$ Min. post inject., anfangs zeitweilig unterbrochen, nach 3 Std absolut.	—	Nach 24 Stdn. durch Atropin wieder regelmäßige Kontraktionen.
Stillstand 5 Min. post inject., dauert 3 Stunden.	—	Später spontan regelmäßige Kontraktionen, 1—2 pro $^1/_4$ Min.
Stillstand 18 Min. post inject., dauert ca. 4 Stdn.	—	Später spontane Kontraktionen, 0—1 pro $^1/_4$ Min.
Stillstand 1 bezw. 12 Min. post inj., dauert 1—2 Min.	—	Nachher langsame Kontraktionen, 1—2 pro $^1/_4$ Min.
Absolut. Stillstand 1 Stunde post inject.	11 Min. post inj. bereits Verlangsam. auf 1 Schlag in 2 Min.	—
—	1—2 Schläge pro Min., 7 Min. post inject.	Nach $1^1/_2$ Stunden 3—4 Schläge pro $^1/_4$ Min.
Absolut. Stillstand 6 Stdn. post inject.	30 Min. post inj. bereits Verlangsam. auf 1 Schlag in 2 Min.	—

Zum Vergleich stelle ich Schmiedebergs eigene Versuche in de

T

Schmiedeberg

Versuch Nr.	Datum	Dosis	Froschart	Normale Pulszahl pro 1/4 Min.	Beobachtungsdauer
III.	?	1 mg Muscar. pur.	?	ca. 15	14 Min.
IV.	?	0,5 mg	?	11	?
V.	?	0,125 mg Muscar. sulf.	?	10—11	5 Stdn.
VI.	?	0,1 mg Muscar. pur.	?	10—11	?
VII.	?	0,05 mg	Sehr großer Frosch.	?	?
VIII.	?	0,05 mg	Großer Frosch.	10	ca. 24 Stdn.
IX.	?	0,025 mg	?	ca. 14	1 Stde.

T

Muskarinlösung

Nr.	Datum	Dosis in mg	Froschart	Normale Pulszahl pro 1/4 Min.	Beobachtungsdauer in Stdn.
1.	Sommer 1902	4,98	R. temporaria, 23 g.	9—10	3 1/4
2.	=	4,98	= 25 g.	9—10	5
3.	=	8,0	= ?	?	1
4.	17. Okt. 1902	5,0	= 27 g.	12—13	7
5.	=	5,0	R. esculenta, 25 g.	9—10	7
6.	13. Nov. 1902	5,0	R. temporaria, 28 g.	13	6 1/2
7.	=	10,0	= 34 g.	10	6 1/4
8.	=	7,5	R. esculenta, 34 g.	9	6
9.	23. Juni 1903	5,0	= 42 g.	11—12	1
10.	=	8,0	= 32 g.	12—13	4
11.	19. Juli 1903	8,0	= 27 g.	18—19	11
12.	=	1,6	= 24 g.	21	10

1) L. c. S. 25. 2) Die Dosis der Muskarinlösung Dr. Faust ist stets auf Trockensubstanz berechnet (1 ccm Lösung enthält 0,0333 g Substanz).

elben Form zusammen:

elle 5.

igene Versuche[1]).

Verlauf		Bemerkungen
Stillstand	bezw. maximale Verlangsamung	
Stillstand sofort.	—	Nach einiger Zeit auf mechan. Reizung mehrere Kontraktionen.
Stillstand nach einigen Minuten.	2 Min. post inject. abwechs. Stillstand u. einzelne Kontrakt.	—
Absol. Stillstand, 26 Min. post inject.	—	Mechan. Reizung des Ventrikels löst Kontraktionen aus.
Stillstand, 22 Min. post inject.	—	Anfangs der Stillstd. durch einzelne Kontrakt unterbrochen, später definitiv.
Definit. Stillstand, 9 Min. post inject.	—	—
—	1—2 Schläge in 1/2 Min., 1 Stunde post inject.	Später langsam steigend auf 20 Kontraktionen pro 1/2 Min.
Definit. Stillstand nach 1 Stunde.	—	

elle 6.

Dr. Faust[2]).

Verlauf		Bemerkungen
Stillstand	bezw. maximale Verlangsamung	
—	1—4 Schläge pro Min., 2 Min post inject.	Dauernd verlangsamt auf 4—5 Schläge pro Minute.
Absolut. Stillstand ca. 3 Stdn. post inject.	—	nach 2 Stdn. wird der Stillstand durch Atropin wieder aufgehoben.
—	3—4 Schläge pro Min., 2 Min. post inject.	Die Verlangsamung dauert während der Beobachtungszeit gleichmäßig an.
Stillstand von 2 Min. Dauer unmittelb. post inj.	Pulszahl steigt langsam:	nach 1 Stde. 3—4 Schläge pro 1/4 Min., bleibt so 5 Stdn. unverändert.
Stillstand von 1 Stunde Dauer, 2 Min. post inject.	Pulszahl steigt langsam:	auf 4 Pulse pro 1/4 Min., bleibt so 4 Stunden unverändert.
Stillstand von 3 3/4 Min. Dauer, unmittelb. post inj.	Pulszahl steigt langsam:	nach 2 Stdn. 1—2 Pulse pro 1/4 Min. und so 4 Stunden unverändert.
Stillstand von 1 Stunde Dauer, 4 Min. post inject.	Pulszahl steigt langsam:	auf 1—2 Schläge pro 1/4 Min.
Stillstand von 5 Stdn. Dauer, 1 1/4 Min. post inj.	—	Nachher 1—2 Ventr.-Kontraktionen pro 1/4 Min.
Stillstand von 3 3/4 Min. Dauer, 2 1/4 Min. post inj.	—	Nach 1 Stde. 3—4 Pulse pro Min.
Stillstand von 3 3/4 Min. Dauer, 1 1/4 Min. post inj.	—	Nach 3 Stdn. 1—2 Pulse pro 1/4 Min.
Absolut. Stillstand nach 4 Stdn.	2 Min. p. inj. ein 2 Min. dauernd. Stillst., dann unreg., schwache Kontr. (1-2 pro 1/4 Min.), bis endl. abs. Stillst. eintr., der durch Atrop. aufgehob.	
Absolut. Stillstand nach 5 Stdn.	Verlauf fast genau wie b. letzt. Vers.: 2 Min. p. inj. ein 4 Min. dauernd. Stillst., dann 5 Std. lang 0-2 Schl. p. Min.; d. abs. Stillst. spät. durch Atrop. [aufgehoben.	

Mit Schmiedebergschem Muskarin (s. Tab. 4) gelingt es also im Sommer 1902 nicht ein einziges Mal, einen absoluten Stillstand zu erzielen, weder bei R. temporaria noch bei R. esculenta, obgleich mit der Größe der Dosis von 0,06 mg bis zu 0,8 mg gewechselt wurde. Im Februar 1903 dagegen wird bei sämtlichen mit R. esculenta angestellten Versuchen ein ganz ähnlicher Erfolg erzielt, wie ihn Schmiedeberg selbst bei seinen eigenen Versuchen beobachtet hat (Tabelle 5), d. h.: in 7 Versuchen trat 5 mal absoluter Stillstand ein nach Gaben von $^1/_{40}$ bis $^1/_{10}$ mg, während 2 mal nach Gaben von $^1/_{20}$ mg nur starke Verlangsamung erzielt wurde. Bei R. temporaria trat auch jetzt trotz relativ hoher Gaben ($^1/_{10}$ mg) nur ganz vorübergehender Stillstand ein.

Auch mit dem Faustschen Präparat (das keinen Anspruch auf chemische Reinheit macht) war in allen im Sommer 1902 sowohl wie im Sommer 1903 angestellten Versuchen die Wirkung hinsichtlich der Erzielung eines länger dauernden Stillstandes teils überhaupt negativ, teils trat sie weniger prompt ein als im Winter, so z. B. im Versuch 11 und 12 erst nach 5—6 Stunden, während bei den im Oktober—November angestellten Versuchen wenigstens bei R. esculenta (Versuch 5 und 8) bereits wenige Minuten nach der Injektion ein mehr oder weniger lange andauernder Stillstand eintrat (s. Tabelle 6).

Den gleichen der veränderten Jahreszeit entsprechenden Unterschied in der Wirkung beobachteten wir bei unseren eigenen Präparaten. Als Beleg dafür seien die Versuche mit der Substanz D_a mitgeteilt, die aus der Lösung D_a nach der Kalium-Wismutjodid-Methode gewonnen war. Während die Wirkung dieser Substanz im Sommer ganz ungleichmäßig und unsicher gewesen war, ließ dasselbe Präparat im November an Sicherheit und Gesetzmäßigkeit der Wirkung nichts zu wünschen übrig. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß bei den Sommerversuchen mit der Substanz D_a ausschließlich mit R. temporaria experimentiert war; der charakteristische Unterschied in dem Verhalten der beiden Froscharten tritt aber bei den im Winter angestellten Versuchen klar hervor. (Siehe Tabelle 7 auf S. 391.)

Dieser Unterschied in dem Verhalten von Sommer- und Winterfröschen gegenüber dem Muskarin dürfte kaum anders zu erklären sein, als daß bei ersteren infolge ihres gesteigerten Stoffwechsels das Verhältnis zwischen Resorption und Ausscheidung des Muskarins für den Eintritt der Hemmungswirkung ungünstiger ist als bei letzteren: der Winterfrosch vermag das Muskarin nicht so schnell

Tabelle 7.

Versuchsreihe und Nr.	Datum	Dosis in mg	Froschart	Gewicht des Frosches in g	Pulszahl pro $^{1}/_{4}$ Min	Beobachtungsdauer in Stdn.	Verlauf: Stillstand	Verlauf: bezw. maximale Verlangsamung	Bemerkungen
D_a Subst. 4	Juli 1902	0,8	R. temporaria	27	10	$3^{1}/_{2}$	Stillstand von 4 Min. Dauer, 1 Min. post inject.	—	20 Min. post inj. bereits wied. 18-19 Schl. p. Min.
5	„	0,4	„	27	12—13	7	Stillstand von 2 Min Dauer, 5 Min. post inject.	—	13 Min. p. inj. bereits 28, 7 Std. p. inj. 46 Schl. p. M.
6	„	0,2	„	24	12—13	$1^{1}/_{2}$	—	10 Schläge pro Min., 6 Min. post inject.	—
7	„	0,8	„	32	12—14	1	—	3 Schläge pro Min., 2 Min. post inject.	—
8	„	0,4	„	40	9—10	1	Stillstand von 2 Min. Dauer, 5 Min. post inject.	—	19 Min. post inj. bereits 10 Schläge pro Min.
D_b [1] 1	Aug. 1902	0,8	„	50	11—12	$3^{1}/_{2}$	Stillstand von 5 Min. Dauer, 10 Min. post inject	—	—
2	„	0,4	„	45	12—13	$^{1}/_{2}$	—	1 Schlag pro Min., 23 Min. post inject.	—
D_a 9	22. Nov. 1902	0,4	„	45	10	3	Stillstand von 17 Min. Dauer, 2 Min. post inject.	—	Nach 3 Stdn. 4 Schläge pro Minute.
10	„	0,4	R. esculenta.	45	8—9	3	Stillstand von 1 Stde. Dauer, 12 Min. post inject.	—	Nach $2^{1}/_{2}$ Stdn. 5 Schläge pro Minute.
11	„	0,2	R. temporaria.	45	7	2	Stillstand von 17 Min. Dauer, 2 Min. post inject.	—	Nach 2 Stdn. 4 Schläge pro Minute.
12	„	0,2	R. esculenta.	48	5—6	2	Stillstand von 1 Stde. Dauer, 13 Min. post inject.	—	Nach 2 Stdn. 5 Schläge pro Minute.

1) Substanz D_b ist aus dem Filtrat von der ersten Kal.-Wismuthjodid-Fällung gewonnen: 10,6 mg, rein weiß, kristallinisch, hygroskopisch.

auszuscheiden, auch ist die Muskelsubstanz des Herzens bei ihm weniger leicht reizbar als im Sommer, wie aus dem Unterschied in der normalen Pulszahl bei Sommer- und Winterfröschen bereits deutlich hervorgeht. Dabei ist es — wie aus den Tabellen hervorgeht — zwar keineswegs ausgeschlossen, daß man nicht auch im Sommer gelegentlich einmal einen absoluten Stillstand erzielt, aber die Wirkung ist gewissermaßen unberechenbar, daher eine Dosierung und Wertigkeitsbestimmung im Sommer außerordentlich schwierig, wenn nicht unmöglich.

b) Die Berechnung des Muskaringehaltes der Rohmuskarinlösungen.

Auf dieser Grundlage konnte nunmehr während der Wintermonate die quantitative Bestimmung des Muskaringehaltes unserer genau nach der oben beschriebenen Methode dargestellten Rohmuskarinlösungen in Angriff genommen werden. Dabei wurde in der Weise verfahren, daß an möglichst gleichmäßigem Froschmaterial diejenige geringste Gabe festgestellt wurde, die unter übrigens gleichen Bedingungen noch einen absoluten Stillstand von mindestens einigen Minuten Dauer erzielte. Als Beispiel dafür diene die folgende Tabelle 8 auf Seite 393 über die Versuchsreihe G.

Aus dieser Tabelle ergibt sich:

1. Daß auch hier die Wirkung dem Fortschreiten der kalten Jahreszeit entsprechend zunimmt.

2. Daß im Winter übereinstimmend nach Gaben von 0,03 ccm Lösung ein absoluter Stillstand eintritt von ca. 1—2 Stunden Dauer, während nach Gaben von 0,01 ccm zwar noch typische Verlangsamung, aber kein Stillstand erfolgt.

3. Daß mit Beginn des Frühjahrs die Wirkung wieder unsicherer wird, indem jetzt nach Gaben von 0,05 ccm eine erst verhältnismäßig spät eintretende Verlangsamung zu beobachten ist.

Die untere Grenze der Wirksamkeit liegt also bei dieser Lösung bei 0,03 ccm. Diese Gabe entspricht demnach in ihrer physiologischen Wirkung auf das Froschherz ca. 0,05 mg freiem Muskarin [1].

0,03 ccm Lösung G = 0,05 mg freies Muskarin
100,0 „ „ G = 166,0 „ „ „

Es wurde ferner ermittelt, daß

5,0 ccm Lösung G = 0,1116 g Substanz (Rohmuskarin) enthalten,
also 100,0 „ „ G = 2,232 g „ „

[1] Schmiedeberg, l. c. S. 25 u. 26.

Tabelle 8.

Versuchs-reihe und Nr.	Datum	Dosis ccm	Froschart	Ge-wicht in g	Normale Pulszahl pro $^1/_4$ Min.	Beobacht.-Dauer in Stdn.	Verlauf: Stillstand	Verlauf: bezw. maximale Verlangsamung	Bemerkungen
G 1	3. Okt. 1902	0,25	R. temporaria.	37	13—14	7	—	13 Schläge pro Min., 3 Min. post inject.	—
2	23. Okt. 1902	0,3	"	45	8—9	$2^1/_2$	Stillstd. von $1^1/_2$ Min. Dauer, 1 Min. post inject.	dann dauernde Verlangsamung auf 4—6 Schläge pro Min.	—
3	"	0,35	R. escul.	55	6	6	Stillstd. nach 7 Min., anfangs jede dritte Min. von schwacher Kontr. unterbroch., nach 2 Stdn absolut stillstehend. (Senkung d. rot. Blutkörp.)		—
4	9. Dez. 1902	0,15	R. temporaria	38	6—7	4	—	3—4 Schläge pro Min. 6 Min. post inject.	—
5	"	0,15	R. escul.	36	5	4	Absolut. Stillstand 7 Min. post inject. dauert über 2 Stdn., dann wieder langs. Kontrakt. bis 8 pro Min.		—
6	2. Febr. 1903	0,1	"	30	6—7	9	Absol. u. dauernder Stillstd. 4 Min. post inj.	—	—
7	"	0,03	"	24	7—8	8	Absol. u. dauernder Stillstd. 5 Min. post inj.	—	—
8	"	0,01	"	30	10—11	7	—	10 Schläge pro Min., 21 Min. post inject.	—
9	17. Febr. 1903	0,03	"	28	8—9	$4^1/_2$	Absol. Stillstd. von 1 Std. Dauer, 6 Min. p. inj	nach $4^1/_2$ Stdn. 7 Schläge pro Min.	Lösung im Wasserbad getrocknet, i. Exsikkat. zur Gewichtskonst. gebracht und dann wieder zur ursprünglichen Menge gelöst. (Nr. 9–11)
10	18. Febr.	0,03	"	25	6—7	11	Absol. Stillstd. von 2 Std. Dauer, 5 Min. p. inj.	nach 11 Std. 8 Schläge pro Min.	
11	17. Febr.	0,01	"	34	8	4	—	5 Schläge pro Min., 1 Stde. post inject.	
12	5. Mai 1903	0,05	"	36	11—12	3	—	4 Schläge pro Min., 17 Min. post inject.	—
13	"	0,10	"	35	10—11	$8^1/_2$	Absol. Stillstd. von ca. 2 Stdn. Dauer.	nach 8 Stdn. jede 2. Min. eine schwache Kontraktion.	—

Demnach entsprechen 2,232 g Rohmuskarin = 0,166 g reinem Muskarin, oder: das Rohmuskarin (der Lösung G) enthält 7,43 Proz. Reinmuskarin + 92,56 Proz. Verunreinigung.

Bei einer anderen Versuchsreihe (J) wurde in gleicher Weise 0,05 ccm als geringste wirksame Dosis (in obigem Sinne) ermittelt, wie aus folgender Tabelle hervorgeht:

Versuchsreihe und Nummer	Datum 1902	Dosis ccm	Froschart	Gewicht des Frosches in g	Normale Pulszahl pro ¹/₄ Min.	Beobachtungsdauer in Stdn.
J 1	Oktober	0,25	R. esculenta.	25	6—7	3
2	11. Nov.	0,25	„	38	7—8	4¹/₂
3	1. Dez.	0,15	„	38	9—10	15
4	„	0,10	„	40	7—8	10
5	11. Dez.	0,10	„	37	3—4	6
6	„	0,05	„	28	5—6	3
7	15. Dez.	0,03	„	44	7—8	7

Hier entsprach also:

0,05 ccm Lösung J = 0,05 mg freiem Muskarin
100,0 „ „ J = 100,0 „ „ „

Der Unterschied in dem Muskaringehalt beider Lösungen G und J erscheint auf den ersten Blick freilich recht bedeutend, indessen ist ja selbstverständlich die Fehlergrenze bei derartigen physiologischen Bestimmungen immer ziemlich weit, es wird sich aber hernach herausstellen, daß bei der Reduktion auf die frischen Pilze der Unterschied nicht so erheblich ist, wie es hier zunächst den Anschein hat.

3. Kontrolle der Wertigkeitsbestimmung der Rohmuskarinlösung durch Versuche an der Katze.

Als es sich darum handelte, unsere Rohmuskarinlösungen zu

Vorlesungsversuchen an der Katze zu benutzen, stellte sich die auffallende Tatsache heraus, daß die Wirkung derselben auf die Katze eine noch weit intensivere war, als ihrem nach den Froschversuchen berechneten Muskaringehalt entsprach.

ɪelle 9.

Verlauf		Bemerkungen
Stillstand	bezw. maximale Verlangsamung	
Absol. Stillstand, ca. 35 Min. dauernd, 2 Min. post inject.	—	Vor dem Ausschütteln der alkal. Lösung mit Äther.
Absol. Stillstand, ca 3 Stdn dauernd, 3 Min. post inject.		Später 4—5 Schläge pro Min.
Absol. Stillstand von 19 Min. Dauer, 2 Min post inject.	—	—
Stillstand von 3 Min. Dauer, 30 Min. post inject		Später (3½ Stdn. post inject.) wieder 2—3 Schläge pro ¼ Min.
Absol. u. dauernder Stillstand, 18 Min. post inject.		nach 5 stündiger Dauer durch Atropin aufgehoben.
Stillstand von einigen Minuten Dauer, 20 Min. post inject.	dann dauernde Verlangsamung auf 2—4 Schläge pro Minute.	—
—	2—4 Schläge pro Minute, 34 Min. post inject.	

Schmiedeberg[1]) gibt folgende Werte an für die Muskarinwirkung an der Katze bei subkutaner Injektion:

nach ½—1 mg Muscar. sulfur. (= 0,37—0,74 mg Muscar. pur.): hochgradige Vergiftungserscheinungen, doch kommt es noch zur Erholung.

nach 3—4 mg Muscar. sulfur. (= 2,2—2,96 mg Muscar. pur): Maximum der Pupillenverengerung bereits nach 3—5 Min.[2]) Tod in 2—3, bezw. 8—12 Stunden.

nach 8—12 mg Muscar. sulfur. (= 5,9—8,8 mg Muscar. pur.) Tod in 10—15 Minuten.

Danach durften wir erwarten, daß nach Injektion von 2,0 ccm unserer Rohmuskarinlösung, die nach obiger Berechnung 2 mg Reinmuskarin (bezw. 2,7 mg Muscarin sulfur.) entsprechen sollte, der Exitus letalis, wenn überhaupt, so doch erst nach Verlauf einiger Stunden eintreten werde. Statt dessen verlief die Vergiftung

1) L. c. S. 21 u. 22. 2) L. c. S. 65.

ganz unerwartet rapide, wie der folgende Auszug des Versuchsprotokolls beweisen möge:

Versuch 3. Katze, 2350 g.

11 h. 49 m. Injektion von 2,0 ccm Rohmuskarinlösung.

11 h. 52 m. Speichelfluß und Tränensekretion.

11 h. 56 m. Breiiger Durchfall, mühsame Atmung (72 pro Minute), Trachealrasseln.

12 h. 1 m. Pupillen eng. Atmung 100 pro Minute.

12 h. 13 m. Pupillen maximal verengt. Herzschlag 88 pro Minute.

12 h. 27 m. Hochgradige Dyspnoe.

12 h. 40 m. Exitus.

Nach diesem ganz unerwartet schnellen Verlauf der Vergiftung — Tod innerhalb 51 Min. — mußte der Muskaringehalt der Rohmuskarinlösung mindestens doppelt so groß sein, wie wir nach den Froschversuchen zu schätzen berechtigt waren. Freilich liegt der Gedanke nahe, daß das sicher in unserer Rohmuskarinlösung in reichlicher Menge enthaltene Cholin die Muskarinwirkung derartig verstärken könnte; indessen hat Böhm [1]) nachgewiesen, daß Cholindosen unter 0,3 g nach subkutaner Injektion auch bei den sonst für Cholin sehr empfindlichen Katzen keine deutlichen Vergiftungserscheinungen, abgesehen von rasch vorübergehender Salivation, hervorrufen, während unsere Rohmuskarinlösung in 2 ccm überhaupt nur 0,0446 g Rohmuskarin bezw. Trockensubstanz enthält (vgl. S. 392). Ferner fehlen in unserem Vergiftungsbilde vollständig die für Cholin charakteristischen Lähmungserscheinungen — es handelt sich vielmehr um das typische Bild einer Muskarinvergiftung.

Diese Auffassung bestätigte ein zweiter Versuch mit derselben Rohmuskarinlösung: es wurde die doppelte Gabe (4,0 ccm Lösung auf 2 ccm eingeengt) subkutan gegeben; bereits nach 20 Minuten waren die Vergiftungserscheinungen so bedrohlich, daß wir 1 mg Atropin injizierten. 15 Min. nach der Atropininjektion war das Tier wieder vollständig normal (bis auf die jetzt natürlich erweiterten Pupillen), — gewiß der beste Beweis, daß es sich in Wahrheit lediglich um eine Muskarinwirkung gehandelt hatte und nicht etwa andere schwer toxische Substanzen in der Rohmuskarinlösung enthalten waren.

Verschiedene Versuche, die in extenso mitzuteilen zu weit führen würde, bestätigten diese Beobachtungen. Es scheint daraus mit Sicherheit hervorzugehen, daß man zur quantitativen Bestimmung des Muskaringehaltes einer fraglichen Lösung sich nicht mit dem Froschherzversuch allein begnügen darf, sondern das Ergebnis durch den Katzen-

1) Böhm, l. c. S. 92 u. 93.

versuch kontrollieren muß. Annähernd wird man aber auch aus dem Froschherzversuch allein den wahren Muskaringehalt erfahren, wenn man den aus dem Froschversuch berechneten Wert verdoppelt.

Zu erklären ist dieser quantitative Unterschied in der Wirkung bei Frosch und Katze wohl am einfachsten dadurch, daß das Rohmuskarin immerhin noch Verunreinigungen in geringer Menge enthält, die eine gewisse reizende Wirkung auf den Froschherzmuskel ausüben und dadurch das Muskarin nicht in voller Intensität zur Wirkung kommen lassen bezw. eine entsprechend größere Muskarinmenge zur Überwindung dieser Reizwirkung erfordern.

4. Berechnung des Muskaringehaltes der frischen Fliegenpilze.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse mußte es nunmehr gelingen, aus den gewonnenen Werten den Muskaringehalt der frischen Fliegepilze wenigstens annähernd zu berechnen.

Wir hatten gefunden (nach den Versuchen am Frosch):

a) 100,0 ccm Rohmuskarinlösung (G) = 0,166 g Reinmuskarin
b) 100,0 » » (J) = 0,100 g »

Mittel: 100,0 ccm Rohmuskarinlösung = 0,133 g Reinmuskarin.

Nun ist nach den Versuchen an der Katze der tatsächliche Gehalt doppelt so hoch anzunehmen, also:

100,0 ccm Rohmuskarinlösung = 0,266 g Reinmuskarin.

100 ccm Rohmuskarinlösung entsprechen aber nach unserer Darstellung (vgl. S. 378) 1000 g Ausgangsmaterial (Rohextrakt) bezw. 2000 g frischer Pilze (vgl. S. 377, Anmerk. 1), also enthalten 2000 g frische Pilze = 0,266 g Reinmuskarin, oder:

100 g frische Fliegenpilze enthalten
13,3 mg Reinmuskarin[1]).

Es könnte der Einwand gemacht werden, daß es sich bei dieser Zahl um einen Maximalwert handelt, indem ohne weiteres diejenige Dosis, die eben noch Stillstand erzeugt, als gleichwertig 0,05 mg

1) Diese Zahl weicht nicht unerheblich ab von dem in meinem Vortrage vom 8. Jan. 1903 in der Göttinger medizin. Gesellschaft (Referat: Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 13) angegebenen Werte (der übrigens damals gleich, wie ausdrücklich betont wurde, „ein gewisses Mißtrauen“ erweckte) — sie übertrifft vielmehr noch den dort angegebenen Maximalwert von 12 mg in 100 g frischen Pilzen.

Auch die übrigen damals erhaltenen Zahlenwerte, die einer ersten approximativen Berechnung entstammten, bedürfen zum Teil einer Korrektur infolge der Erfahrungen, die wir bei der weiteren Fortsetzung unserer Untersuchungen gemacht haben.

reinem Muskarin angenommen wurde, während Schmiedeberg ausdrücklich angibt, daß er in manchen Fällen auch schon mit $^1/_{40}$ mg (= 0,25 mg) Reinmuskarin den Herzstillstand am Frosch erzielt habe. Indessen durch die Kontrollversuche an der Katze wissen wir, daß für unsere Bestimmungen jener Maximalwert noch zu niedrig gegriffen ist und der erwähnten Korrektur bedarf.

Vergleichen wir nun den so berechneten Wert mit Schmiedebergs Ausbeute, so ergibt sich:

Schmiedeberg erhielt aus 30 g trockner Pilze 6 mg Muscar. sulfur. [= 4,4 mg freies Muskarin]. Über das Gewichtsverhältnis von frischer zu trockener Pilzsubstanz, das natürlich in ziemlich weiten Grenzen schwankt, geben folgende Bestimmungen einen Anhaltspunkt:

a)	100 g	frische Pilze	= 4,73 g	absol. Trockensubstanz[1])
b)	200 g	„ „	= 11,37 g	„ „
c)	200 g	„ „	= 10,12 g	„ „
	500 g	frische Pilze	= 26,22 g	absol. Trockensubstanz.
Mittel:	100 g	„ „	= 5,24 g	„ „

oder: 1 g absol. Trockensubstanz = 19,08 g frische Pilze.

Es verhält sich ferner:

Lufttrockene Pilzsubstanz zu Absol. Trockensubstanz = 1,0 : 0,921.

Danach entsprechen 100 g frische Pilze = 5,69 g lufttrockener Pilzsubstanz

oder: 1 g lufttrockene Pilzsubstanz
= 17,56 g frische Pilze[2]).

Die von Schmiedeberg verarbeiteten 30 g (luft-)trockener Pilze entsprechen demnach 526 g frischer Pilzsubstanz und hätten (nach unserer Berechnung) 5,26 × 13,3 mg = 69,95 bezw. 70 mg freies Muskarin (bezw. 94,5 mg Muscarin. sulfur.) ergeben müssen. Da statt dessen nur 6 mg Muscarin. sulfur. erhalten wurden, so hat bei der Isolierung nach Schmiedeberg ein Verlust von 93,6 Proz. stattgefunden, vorausgesetzt, daß nicht beim Trocknen und Aufbewahren der betreffenden Pilze der Muskaringehalt bereits erheblich abgenommen hatte, was nach einer später zu erwähnenden, an trockenem

1) Unter „absoluter Trockensubstanz“ ist die im Exsikkator über H_2SO_4 bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Pilzsubstanz zu verstehen.

2) In dem Referat über meinen in der Göttinger „Medizin. Gesellschaft“ am 8. Jan. d. J. gehaltenen Vortrag (vgl. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 13) war das Gewichtsverhältnis von trockener zu frischer Pilzsubstanz „etwa“ wie 1 : 10 angegeben. Auch diese Zahl bedarf also nach unseren neueren und genaueren Bestimmungen einer Korrektur in obigem Sinne (vgl. S. 397, Anmerk.).

Pilzmaterial vorgenommenen quantitativen Bestimmung nicht unwahrscheinlich ist (vgl. S. 426).

4. Die Verluste bei der Reindarstellung des Muskarins.

Daß in der Tat, wie a priori zu erwarten war, bei der Schmiedebergschen Darstellung des Muskarins außerordentlich große Verluste entstehen, zeigte eine weitere Versuchsreihe, in welcher bei der gleichen Menge Ausgangsmaterial und im übrigen genau dem gleichen Verfahren wie bei der Versuchsreihe G eine Änderung nur insofern vorgenommen wurde, als nach der Ausfällung des Extraktes mit Alkohol das auf dem Wasserbade eingeengte und mit Wasser verdünnte Filtrat vor dem Eintrocknen mit Ammoniak und Bleiessig einmal ausgefällt wurde. Die Prüfung der so erhaltenen Rohmuskarinlösung H, die gegenüber der Lösung G bedeutend heller gefärbt war, ergab am Frosch als untere Grenze der Wirksamkeit: 0,25 ccm (gegenüber 0,03 ccm der Lösung G), sie war also nur $^1/_8$ so wirksam, entsprechend einem Verlust von 87,5 Proz. Damit war die oben ausgesprochene Vermutung, daß die für die Reindarstellung des Muskarins angegebene Methode auf die Größe der Ausbeute von nachteiligstem Einfluß ist, experimentell bewiesen, so weit es sich wenigstens um das Ausfällen mittelst Ammoniak und Bleiessig handelt.

Ähnliche Verluste hatten wir bei der Reindarstellung unserer Substanzen E und F[1]) aus den betreffenden Rohmuskarinlösungen.

Die Lösung E war nach unserer Methode mittelst Alkoholextraktion gewonnen, das Ausfällen mit Ammoniak und Bleiessig also vermieden. Die weitere Verarbeitung erfolgte genau nach den von Schmiedeberg[2]) gegebenen Vorschriften, und zwar wurde Kaliumwismutjodid angewandt, da nach Schmiedeberg bei diesem Verfahren die Chancen für eine möglichst vollständige Ausfällung des Alkaloids größer sind als beim Kaliumquecksilberjodid, ein wirklich vollständig chemisch reines Präparat aber auch mit letzterem Reagens — wie wir jetzt wissen — nicht zu erhalten ist, wenn man nicht die Golddoppelsalzfällung anwendet. Wir erhielten auf diese Weise aus 41,25 ccm Rohmuskarinlösung 27 mg Substanz; dieselbe war fast völlig farblos, glasartig durchsichtig, anscheinend nicht kristallinisch und sehr hygroskopisch.

0,15 mg Substanz E erwies sich am Froschherzen als eben noch

1) Die aus der Lösung D_a hergestellte Substanz D_a kann für diese Berechnung nicht verwertet werden, da die Lösung D_a aus Resten verschiedener Rohmuskarinlösungen gemischt war, ihr Gehalt an Rohmuskarin also unbekannt ist (vgl. Tabellen 3 u. 7). 2) L. c. S. 5 ff.



wirksam; nehmen wir an, daß diese Menge der Minimaldosis von 0,05 mg Reinmuskarin entspricht, so enthalten jene 27 mg Substanz E nur 9 mg Reinmuskarin [1]). Die als Ausgangsmaterial benutzten 41,25 ccm Rohmuskarinlösung sollen aber 13,3 mg Proz. Reinmuskarin

= 54,86 mg Reinmuskarin enthalten.
Erhalten wurden 9,0 mg Reinmuskarin
also Verlust: 45,86 mg = 83,6 Proz.

Noch größer war der Verlust bei der Darstellung der Substanz F; hier wurde auch bei der „vorläufigen Reinigung" des Rohextraktes genau der von Schmiedeberg angegebene Weg — Bleiessig und Ammoniakfällung unter Vermeidung des Eindampfens mit Bleioxyd — befolgt. Die auf diese Weise erhaltene klare, gelbbraune, nur wenig fluoreszierende Lösung wurde dann mit Kaliumwismutjodid gefällt und in bekannter Weise weiter verarbeitet. Wir erhielten auf diese Weise aus 50 ccm Rohmuskarinlösung 52,8 mg Substanz. 0,56 mg dieser Substanz erwiesen sich als gleichwertig 0,05 mg Reinmuskarin, es enthalten also jene 52,8 mg Substanz F nur 4,7 mg Reinmuskarin [1]).

Die als Ausgangsmaterial benutzten 50 ccm Rohmuskarinlösung sollen aber 13,3 % Reinmuskarin = 66,5 mg Reinmuskarin enthalten.
Erhalten wurden 4,7 " "
also Verlust: 61,8 mg = 92,9 Proz.

Jedenfalls sind aber diese bei der Reindarstellung des Muskarins entstehenden Verluste durchaus nicht etwa als konstant anzusehen; sie wechseln offenbar erheblich, je nach der jedesmaligen Modifikation der Methode, und es sollte hier lediglich noch einmal der Nachweis geführt werden, daß bei der Reindarstellung große Verluste ganz unvermeidlich sind, dieselbe also für quantitative Bestimmungen ungeeignet ist.

5. Der Muskaringehalt der gefärbten Pilzteile einerseits und der ungefärbten Pilzsubstanz andererseits.

Nachdem die Grundlagen für eine annähernde quantitative Bestimmung des Muskaringehaltes der frischen Fliegenpilze gewonnen waren, konnte der Entscheidung der weiteren Frage näher getreten

---

1) Die Wirksamkeit der Substanzen E und F wurde nicht durch den Katzenversuch kontrolliert; zu einer Korrektur (vgl. S. 397) glaube ich in diesen Fällen nicht ohne weiteres berechtigt zu sein, vielmehr annehmen zu dürfen, daß diese Präparate nur noch Cholin enthalten, das die Muskarinwirkung am Froschherzen bekanntlich nicht beeinträchtigt.

werden, ob das Muskarin in den Fliegenpilzen gleichmäßig verteilt sei oder nicht. Wie bereits erwähnt, war von Schrader s. Zt. behauptet, daß das Gift des Fliegenpilzes nur in den rotgefärbten Teilen enthalten sei, eine Annahme, die zwar von vornherein nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich hatte, aber doch meines Wissens bisher experimentell noch nicht entschieden war. Um eine einwandfreie Entscheidung dieser Frage zu ermöglichen, hatte Herr Professor Jakobj im Oktober 1901 eine Anzahl Fliegenpilze — 925 g frische Pilze, wie nachträglich aus der Trockensubstanz berechnet wurde — in Isny gesammelt und eigenhändig sogleich beim Sammeln an Ort und Stelle in der Weise vorbereitet, daß alle rotgefärbten Pilzteile von der übrigen Pilzsubstanz durch Abschälen getrennt und in je ein mit Alkohol gefülltes Gefäß getan wurden, in welchem sie — wohl verschlossen — bis zum Februar 1903 verblieben.

Jede Portion wurde nun für sich, aber beide genau in der gleichen Weise, verarbeitet und zwar so, daß der Preßrückstand noch je 2 mal mit neuem Alkohol übergossen und nochmals ausgepreßt wurde; im übrigen wurde genau nach der oben geschilderten Darstellungsmethode der Rohmuskarinlösungen verfahren. Auffallend war, daß der alkoholische Auszug der geschälten (ungefärbten) Pilzteile beim Eindampfen auf dem Wasserbade die ursprüngliche hellgelbe Farbe verlor und sich schwarzbraun färbte, während der Auszug der gefärbten Pilzteile seine gelbrote Farbe behielt. Dementsprechend war auch die aus den geschälten (ungefärbten) Pilzteilen erhaltene Rohmuskarinlösung dunkelschwarzbraun gefärbt und fluoreszierend, während die aus den gefärbten Pilzteilen gewonnene Rohmuskarinlösung zitronengelb gefärbt war und nicht fluoreszierte. Die Preßrückstände erwiesen sich in mehreren Versuchen als ganz unwirksam.

a) Der Muskaringehalt der rot gefärbten Pilzteile.

Es wurden mit der erhaltenen Rohmuskarinlösung (= 50 ccm) folgende Versuche angestellt (s. Tab. 10 auf S. 402).

Diese Versuche machten es wahrscheinlich, daß mit der gewählten Dosis von 0,1 ccm gerade die untere Grenze der Wirksamkeit erreicht war; in der Tat gelang es mit kleineren Gaben nicht mehr, einen Herzstillstand hervorzurufen, während qualitativ die Muskarinwirkung noch durchaus charakteristisch war auch bei Gaben von 0,02 ccm.

Es entspricht also:

0,1 ccm dieser Rohmuskarinlösung = 0,05 mg Reinmuskarin.
50,0 „ „ „ = 25,0 „ „

Tabelle 10.

Versuchs-Nr.	Datum 1903	Dosis ccm	Froschart	Gewicht des Frosches in g	Normale Pulszahl pro 1/4 Min.	Beobachtgs.-Dauer in Std.	Verlauf	Bemerkungen
1	5. März	0,1	R. esculenta	55	9—10	5 1/2	Stillstand von 2 Min. Dauer, 4 Min. post inj, dann unregelm., langsame Kontraktionen (2—7 pro 1/4 Min.) und nach 2 Stdn. absol. Stillstand.	Senkung der roten Blutkörperchen (2 Stdn. post inject.).
2	9. März	0,1	=	70	6—7	4 3/4	Absol. Stillstand 6 Min. post inject.	Senkg. d. roten Blutkörperchen (1 1/2 Stdn. post inject.)
3	30. Juni	0,1	=	26	12—13	8 1/2	Absol. Stillstand 1 1/2 Stdn. post inject.	Stillstand nach 7 stünd. Dauer durch Atropin aufgehoben.

Entsprechend den S. 394—397 mitgeteilten Erfahrungen, nach welchen die Wirksamkeit der Rohmuskarinlösung am Froschherzen nur halb so groß ist wie bei der Katze, muß dieser Wert verdoppelt und also der wirkliche Reinmuskaringehalt der betreffenden Rohmuskarinlösung auf 50 mg angesetzt werden.

Diese 50 mg Reinmuskarin sind enthalten in 286,2 g frischer, rot gefärbter Pilzsubstanz.

Demnach berechnet sich der Reinmuskaringehalt von 100 g frischer, rotgefärbter Pilzsubstanz auf 17,4 mg.

b) Der Muskaringehalt der geschälten (ungefärbten) Pilzteile.

Mit der aus den geschälten, (ungefärbten) Pilzteilen erhaltenen Rohmuskarinlösung (= 100 ccm) wurden folgende Versuche angestellt:

Tabelle 11.

Vers. Nr	Datum 1903	Dosis ccm	Froschart	Gewicht d. Frosches in g	Normale Pulszahl pro 1/4 Min	Beobacht.-Dauer in Stdn	Verlauf	Bemerkungen
1	3. April	0,1	R. esculenta	55	8—9	3	Absol. Stillstand 5 Min. post inject.	Senkg. d. roten Blutkörperchen nach ca. 1 Std.
2	22. Juni	0,08	=	43	11—12	8	Absol. Stillstand 3 Stdn. post inject.	Stillstand nach 3 Stdn. Dauer durch Atropin aufgehoben.
3	4. April	0,04	=	60	9	—	Maxim. Verlangsamg. auf 2-3 Schläge pro Min., 30 Min. post inject.	—

Auf Grund dieser Versuche ist die Gabe von 0,08 ccm als untere Grenze der Wirksamkeit anzusehen und entspricht also 0,05 mg reinem Muskarin. Dann würde also die gesamte, aus den geschälten Pilzteilen hergestellte Rohmuskarinlösung (100 ccm) = 62,5 mg Reinmuskarin enthalten (nach den Versuchen am Frosch), und der tatsächliche Muskaringehalt ist mithin doppelt so hoch, d. h. = 125 mg anzusetzen.

Diese 125 mg sind enthalten in 641 g frischer, geschälter (ungefärbter) Pilzsubstanz.

Demnach berechnet sich der Reinmuskaringehalt von 100 g frischer, geschälter (ungefärbter) Pilzsubstanz auf 19,5 mg.

Danach ist also die Verteilung des Muskarins in den gefärbten und ungefärbten Pilzteilen als eine annähernd gleichmäßige anzusehen[1]).

Beide Rohmuskarinlösungen wurden aber auch noch an der Katze geprüft und diese Kontrollversuche bestätigten in durchaus befriedigender Weise den auf Grund der Froschversuche — unter Verdoppelung der gefundenen Werte — soeben bestimmten Reinmuskaringehalt. Ich lasse die beiden Versuchsprotokolle im Auszug folgen:

Versuch 4. Gelbe Katze, 3000 g.

11 h. 30 m. 3 ccm Rohmuskarinlösung (aus den gefärbten Pilzteilen) subkutan injiziert, die nach obiger Berechnung einer Dosis von 3 mg Muscarin. pur. (bezw. 4 mg Muscarin sulfur.) entsprechen sollten.

11 h. 31 m. Speichelfluß.

11 h. 35. m. Kollern im Leibe, Brechbewegungen. Atmung 44 pro Minute.

11 h. 38 m. Trachealrasseln; Atmung 72 pro Minute. Maul weit geöffnet. Speichelfluß sehr stark.

11 h. 40 m. Pupillen eng.

11 h. 43 m. Pupillen maximal-spaltförmig verengt. Es folgen wiederholte Defäkationen und Erbrechen; das Tier liegt lang gestreckt am Boden des Käfigs; hochgradige Dyspnoe.

12 h. 8 m. Herzschlag 152 pro Minute.

12 h. 38 m. Herzschlag 108 pro Minute.

1 h. 11 m. Herzschlag 86 pro Minute. Atmung 47 pro Minute. Dieser Zustand dauert den Nachmittag über an.

Abends 5 h. 10 m. und 7 h. 3 m. werden je einmal blutig gefärbte, dünnflüssige Massen erbrochen.

---

1) Es bleibt demnach noch die weitere Frage offen, ob etwa ein anderes Gift — etwa das im 2. Teil der Arbeit besprochene Pilztoxin — vorzugsweise an die gefärbten Pilzteile gebunden ist. Die Entscheidung dieser Frage würde nur mit vollständig frischem Pilzmaterial gelöst werden können.

Abends 10 h. 30 m. Herzschlag 112 pro Minute. Atmung 88. Pupillen noch immer maximal verengt, auch Speichelfluß besteht noch. Am nächsten Morgen wird das Tier tot im Käfig gefunden.

Dieses Vergiftungsbild, insbesondere der etwas protrahierte Verlauf (Eintritt des Exitus nach ca. 12 Stunden) entspricht genau der Wirkung, wie sie nach einer Gabe von 3 mg Muscarin. pur. erwartet werden muß. (Man vergleiche in dieser Hinsicht das von Schmiedeberg, l. c. S. 51, wiedergegebene Versuchsprotokoll über eine durch Subkutaninjektion von 3 mg Muskarin vergiftete Katze, die aber durch Atropin gerettet wurde.) In diesem Fall bestätigt also der Kontrollversuch an der Katze vollkommen die Richtigkeit unserer quantitativen Bestimmung.

Versuch 5. Katze 2150 g.

3 h. 33 m. 2 ccm Rohmuskarinlösung (aus den geschälten, ungefärbten Pilzteilen) subkutan injiziert, die nach obiger Berechnung einer Dosis von 2,5 mg Muscarin. pur. (bezw. 3,3 mg Muscarin. sulfur.) entsprechen sollten.

3 h. 35 m. Lautes Kollern im Leibe.

3 h. 38 m. Speichelfluß. Pupillen enger. Dyspnoe: Atmung 64 pro Minute, weithin hörbares Trachealrasseln, Maul weit geöffnet.

3 h. 46 m. Pupillen maximal verengt. Tenesmen. Aus dem After fließt glasiger Schleim. Atmung 84 pro Minute.

3 h. 52 m. Erbrechen von gallig gefärbtem Schleim.

3 h. 54 m. Breiiger Durchfall.

4 h. 6 m. Das Tier liegt ausgestreckt auf der Seite; Atmung 60 pro Minute. Herzschlag 90 pro Minute.

4 h. 15 m. Atmung 52 pro Minute. — Breiiger Kot fließt unwillkürlich ab.

4 h. 22 m. Das Tier läuft taumelnd umher, fällt aber bald vor Schwäche um. — Erstickungskrämpfe.

4 h. 40 m. Herzschlag unregelmäßig, 80 pro Minute. Atmung sehr schlecht. Erstickungskrämpfe

4 h. 45 m. Herzschlag 20 + 17 + 15 + 14 in $^4/_4$ Minute.

4 h. 46 m. Exitus.

Der Verlauf dieser Vergiftung ist ein so rapider — Exitus 73 Min. post inject. — daß man versucht wäre, den tatsächlichen Muskaringehalt der aus den geschälten Pilzteilen gewonnenen Rohmuskarinlösung noch etwas höher anzunehmen, als wir bei unserer quantitativen Bestimmung berechnet hatten. Allerdings müssen bei einem Vergleich der Versuche 4 und 5 auch Gewicht und Alter der Tiere berücksichtigt werden: die Katze 5 war offenbar jünger, und hatte, wenn auch die absolute Gabe kleiner war als beim Versuch 4, doch ihrem Gewichte nach mehr Muskarin erhalten nämlich 1,25 mg pro kg Tier (gegenüber 1 mg pro kg beim Ver-

such 4). Jedenfalls handelte es sich lediglich um Muskarinwirkung und nicht etwa um fremde Nebenwirkungen: das beweist einmal der typische Verlauf der Vergiftung und ferner ein weiterer Versuch, in welchem eine 3 kg schwere Katze 8 ccm obiger Lösung subkutan erhielt: nach 10 Minuten bereits war das Vergiftungsbild ausgeprägt und derart bedrohlich, daß der Exitus jeden Augenblick erwartet werden konnte; es wurde dann 1 mg Atropin injiziert, und sofort schwinden alle Symptome, nach weiteren 10 Minuten ist das Tier wieder völlig normal — bis auf die nunmehr eingetretene Pupillenerweiterung und Beschleunigung des Herzschlags. Da wir kein anderes Gift kennen, dessen Wirkung so vollständig durch Atropin beseitigt wird, so ist damit ein weiterer Beweis geliefert, daß die Vergiftung eine reine Muskarinvergiftung gewesen ist.

Wenn wir aber auch wirklich annehmen, daß die Rohmuskarinlösung, die aus den geschälten Pilzen gewonnen wurde, statt 1,25 mg pro ccm, wie berechnet war, 1,5 mg pro ccm enthält, so würde durch diese Annahme einerseits das Vergiftungsbild bei der Katze 5 vollauf erklärt sein, und andererseits würde sich dann der Reinmuskaringehalt von 100 g frischer, geschälter Pilzsubstanz auf 23,4 mg (statt 19,5 mg) berechnen — ein Unterschied, der durchaus im Bereich der Fehlergrenzen der ganzen Bestimmungsmethode liegt.

Wir hatten gefunden:

286,2 g	frische, gefärbte Pilzsubstanz	enthalten	50 mg	Reinmuskarin
641,1 g	„ geschälte „	„	125 „	„
927,3 g	frische Pilzsubstanz	enthalten in Sa.	175 mg	Reinmuskarin.

Danach berechnet sich der Gehalt von 100 g frischer Fliegenpilzsubstanz auf 18,8 mg Reinmuskarin.

Vergleichen wir damit den oben gefundenen Wert (S. 397), wonach 100 g frische Fliegenpilzsubstanz = 13,3 mg Reinmuskarin enthalten, so liegt dieser Unterschied ebenfalls durchaus im Bereich der Fehlergrenzen und man darf wohl sagen, daß die Übereinstimmung eine relativ recht gute ist, besonders wenn man berücksichtigt, daß jedenfalls auch bei den einzelnen Fliegenpilzen je nach Entwicklungsstadium, Standort und Jahreszeit der Muskaringehalt in gewissen Grenzen schwankt. Immerhin wird man daher nach diesen beiden vollständig gesonderten quantitativen Bestimmungen den Muskaringehalt der frischen Fliegenpilze im Mittel auf $\frac{18{,}8 + 13{,}3}{2} = 16$ mg annehmen dürfen.

7. Die „atropinartige Base".

Es ist in der Einleitung bereits mehrfach von der „atropinartigen Base" Schmiedebergs (= „Pilzatropin" Kobert) die Rede gewesen und bei der Darstellung unserer Rohmuskarinlösungen wurde niemals — wie oben bereits erläutert — die Ausschüttelung mit Äther in alkalischer Lösung verabsäumt, um jede atropinartige Wirkung sicher auszuschalten. Als aber die Lösungen gelegentlich auch vor dem Ausschütteln mit Äther am Frosch geprüft wurden (vergl. Tabelle 9), zeigte sich zu unserer anfangs nicht geringen Überraschung bei allen derartigen Versuchen übereinstimmend, daß das erwähnte Ausschütteln auf die Wirksamkeit der betreffenden Lösung vollkommen ohne Einfluß war. Es wurden nun die zur Ausschüttelung benutzten Äthermengen von 3 verschiedenen Versuchsreihen, (die also die atropinartige Base aus 3 kg Fliegenpilzen hätten enthalten müssen) gesammelt, der Äther verdunstet und der Rückstand mit wenigen Tropfen ganz schwach schwefelsäurehaltigen Wassers aufgenommen. Diese Lösung wurde auf ein in Muskarinstillstand befindliches Froschherz direkt aufgeträufelt, ohne daß irgendwelche Wirkung eintrat, während das Herz nach Applikation von einem einzigen Tropfen Atropinlösung sofort wieder regelmäßig zu pulsieren anfing. Ich teile das Versuchsprotokoll in kurzem Auszug mit:

Versuch 6. R. esculenta, 26 g.
Normal: 13 + 13 + 12 + 12.[1])

10.35	0,1 ccm Injekt. (Rohmuskarinlösung aus gefärbten Pilzteilen)
10.36	13 + 13 + 12 + 13
37	13 + 13 + 13 + 12
38	13 + 13 + 12 + 11
39	12 + 11 + 10 + 9
10.40	10 + 8 + 8 + 9
10.45	4 + 4 + 4 + 3
10.50	2 + 2 + 2 + 3
11.25	2 + 3 + 2 + 2
12.00	Absoluter Stillstand.
1.00	Senkung der roten Blutkörperchen.
3.40	immer noch absoluter Stillstand.
5.00	do. Herzbeutel eröffnet.
5.05	3 Tropfen der fraglichen Lösung direkt aufs Herz geträufelt: unveränderter Stillstand.
5.14	immer noch absoluter Stillstand.
6.45	eine Pulsation, dann wieder Stillstand.
6.53	0,125 mg Atropin, in 1 Tropfen H_2O gelöst, direkt aufs Herz.
6.54	— + 1 + —
6.55	1 + — + 1
7.00	2 + 2 + 2 + 3

1) Vgl. S. 380 Anm.

Die fragliche Lösung, in welcher die atropinartige Base in konzentriertester Form hätte enthalten sein müssen, vermochte also trotz direkter Aufträufelung auf das im Muskarinstillstand befindliche Froschherz nicht, den Stillstand aufzuheben, während ein Tropfen Atropinlösung nach wenigen Minuten wieder regelmäßige Pulsationen auslöst — ein Beweis, daß die Vagusendigungen im Herzen noch sehr wohl einer Atropinwirkung zugänglich waren. — Daß Versuche mit subkutaner Injektion der fraglichen Lösung denselben negativen Erfolg hatten, wird danach nicht Wunder nehmen. Auch die Einträufelung ins Katzenauge blieb ohne jede Wirkung auf die Pupille.

Allerdings würde daraus nur gefolgert werden können, daß in unserem Rohextrakt die atropinartige Base fehlte — dieselbe könnte aber vielleicht in den frischen Pilzen enthalten und bei der Verarbeitung derselben zerstört sein. Demgegenüber muß betont werden, daß wir niemals bei unseren im nächsten Kapitel zu besprechenden Versuchen mit frischer Pilzsubstanz bei Katzen eine Pupillenerweiterung beobachtet haben, ausgenommen die geringe Erweiterung, die in der Agone oder im Augenblick des Todes auch bei reiner Muskarinvergiftung häufig eintritt [1]); dagegen fehlte die charakteristische Pupillenverengerung niemals, die schwerlich bei Gegenwart einer atropinartigen Substanz zur Wirkung gelangt wäre. Es ist daher der Schluß unabweisbar, daß in den von uns verarbeiteten Fliegenpilzen eine atropinartige Base nicht vorhanden war.

Damit soll natürlich nicht behauptet werden, daß dieselbe in allen Fliegenpilzen fehlt. Da vielmehr sowohl von älteren (Husemann) wie neueren Autoren (Schmiedeberg, Kobert) anscheinend zweifellos atropinartige Wirkungen sowohl bei der Fliegenpilzvergiftung selbst wie bei den aus den Pilzen hergestellten Extrakten beobachtet sind, so darf an dem gelegentlichen Vorkommen einer „atropinartigen Base“ in den Fliegenpilzen kaum gezweifelt werden und das vollständige Fehlen derselben in unseren Pilzen dürfte demnach als ein weiterer Beweis dafür anzusehen sein, daß auch die Pilze derselben Art keineswegs immer gleichwertig, sondern je nach Entwicklungsstadium, Standort, Jahreszeit usw. gewisse nicht unerhebliche Unterschiede aufweisen, wie bereits erwähnt wurde.

II. Fliegenpilz- und Muskarinvergiftung.

Es galt nun ferner die Frage experimentell zu entscheiden, ob die Fliegenpilzvergiftung identisch sei mit der Muskarinvergiftung.

---

1) Schmiedeberg-Koppe, l. c. S. 65.

Für die Beantwortung dieser Frage ist die Kenntnis des quantitativen Muskaringehaltes der Fliegenpilze und die Bestimmung der Dosis letalis natürlich von großer Bedeutung.

1. Die Dosis letalis bei reiner Muskarinvergiftung.

Wie bereits erwähnt beträgt die tödliche Dosis für die Katze bei subkutaner Injektion 2,2 — 3,0 mg freies (bezw. 3 — 4 mg schwefelsaures) Muskarin, d. h. also: pro kg Tier ca. 1,1 mg freies Muskarin. Danach würde die tödliche Dosis für den Menschen (70 kg) bei subkutaner Injektion ca. 77 mg freies (bezw. 105 mg schwefelsaures) Muskarin betragen, entsprechend dem Muskaringehalt von ca. 500 g frischen Pilzen[1]). Die Selbstversuche, über die Schmiedeberg und Koppe berichten[2]), widersprechen wenigstens dieser Berechnung nicht: nach subkutaner Injektion von 3—5 mg (entsprechend ca. 30 g frischen Fliegenpilzen) traten nur leichtere Vergiftungserscheinungen, wie Speichelfluß, Blutandrang zum Kopfe, Steigerung der Pulsfrequenz, Schwindelgefühl, Kneifen und Kollern im Leibe, Schweißsekretion und besonders höchst lästige Sehstörungen auf, welch letztere aber innerhalb 10 Minuten wieder zurückgingen. Die Pupillenverengerung war auch nach subkutaner Injektion von 5 mg nur unbedeutend, bei kleineren Gaben fehlte sie ganz.

Es war von vornherein zu erwarten, daß für eine Vergiftung bei Einführung per os weit größere Pilzmengen erforderlich sein würden, so weit der Muskaringehalt in Frage kommt. Zur Bestimmung der Dosis letalis per os wurden mit dem oben beschriebenen, als Ausgangsmaterial benutzten Rohextrakt der frischen Pilze an Katzen eine Reihe von Versuchen angestellt in der Weise, daß das Gift den Tieren mittelst der Schlundsonde eingeführt wurde. Der Verlauf war qualitativ in allen Fällen der gleiche, wie nach subkutaner Injektion, nur entwickelte sich das Vergiftungsbild weniger akut: je nach der Menge des eingeführten Giftes begann der Speichelfluß nach 10 bezw. 40 Minuten, dann folgten Urinentleerung und Durchfälle, manchmal auch Erbrechen; Trachealrasseln, Kollern im Leibe, anfangs beschleunigte, bei großen Gaben später verlangsamte Atmung, manchmal von Cheyne-Stockesschem Typus, Verlangsamung und Unregelmäßigkeit des Herzschlages. Die Pupillenverengerung war nicht in allen Fällen so intensiv wie nach subkutaner Injektion, aber doch meist wenigstens andeutungsweise vorhanden. Auffallend war in allen Fällen ein etwas taumelnder,

1) Vergl. S. 397, Anm. 1. 2) L. c. S. 66, 67 u. 101.

schwankender Gang des Tieres, der verhältnismäßig früh auftritt und nach subkutanen Injektionen nicht beobachtet war. Krampferscheinungen fehlten dagegen vollständig. — Über die Intensität der Wirkung im Vergleich zur angewandten Giftmenge möge folgende Tabelle Auskunft geben:

Tabelle 12.

1. 27. Okt. 1902. Katze, 1500 g, erhält per os 35 ccm Rohextrakt (entsprechend 70 g frischen Pilzen = 9,31 mg Muscar. pur.) = 6,2 mg Muscar. pur. pro kg Tier: Am Leben geblieben.
2. 24. Okt. 1902. Katze, 2600 g, erhält per os 70 ccm Rohextrakt (entsprechend 140 g frischen Pilzen = 18,62 mg Muscar. pur.) = 7,15 mg Muscar. pur. pro kg Tier: Am Leben geblieben.
3. 25. Okt. 1902. Katze, 1000 g, erhält per os 30 ccm Rohextrakt (entsprechend 60 g frischen Pilzen = 7,98 mg Muscar. pur.) = 7,98 mg Muscar. pur. pro kg Tier: Tod nach $5^1/_2$ Stunden.
4. 23. Okt. 1902. Katze, 2300 g, erhält per os 70 ccm Rohextrakt (entsprechend 140 g frischen Pilzen = 18,62 mg Muscar. pur.) = 8,09 mg Muscar. pur. pro kg Tier: Tod nach 6 Stunden.
5. 28. Okt. 1902. Katze, 1800 g erhält per os 100 ccm Rohextrakt (entsprechend 200 g frischen Pilzen = 26,6 mg Muscar. pur.) = 14,77 mg Muscar. pur. pro kg Tier: Tod nach 2 Stunden 18 Minuten.

Die Dosis letalis bei Darreichung per os beträgt also bei der Katze ca. 7,5 mg Musc. pur. pro kg Tier, d. h. etwa das 7 fache der Gabe, die bei subkutaner Injektion tödlich ist. Auf frische Pilze berechnet würde das dem Muskaringehalt einer Fliegenpilzmenge von ca. 50 g pro kg Tier entsprechen.

Berechnen wir daraus die Dosis letalis für den Menschen bei Darreichung per os, so müßte dieselbe für 70 kg = 70×7,5 mg = 525 mg Muskarin pur. betragen, entsprechend dem Muskaringehalt einer frischen Fliegenpilzmenge von 3947 g = rund 4 kg.

Das Gewicht eines einzelnen frischen ausgewachsenen Fliegenpilzes, das allerdings innerhalb weiter Grenzen schwankt, können wir im Durchschnitt zu etwa 30—40 g annehmen, es würden also ca. 100 Stück frische Fliegenpilze erforderlich sein zu einer tödlichen Fliegenpilzvergiftung. Eine solche Menge von 4 kg bezw. 100 Stück frischen Pilzen wird aber schwerlich jemand auf einmal zu verzehren in der Lage sein, es wäre demnach die Vergiftungsgefahr ziemlich unerheblich, falls das Muskarin allein der für eine tödliche Vergiftung maßgebende Faktor wäre. Aber im Gegenteil sind erfahrungsgemäß schon ganz geringe Mengen des Pilzes bei einmaliger Aufnahme imstande, lebensgefährliche Vergiftungen zu erzeugen, so daß man schon aus diesem Grunde zu der Annahme genötigt ist, das außer

dem Muskarin noch andere schwer toxische Substanzen bei der Fliegenpilzvergiftung in Frage kommen.

Es wurden daher weitere Versuche an Katzen angestellt, indem dieselben teils mit frischer, teils mit getrockneter Fliegenpilzsubstanz per os vergiftet wurden. Die Einführung geschah auch hier mittelst Schlundsonde.

2. Vergiftung mit frischen Fliegenpilzen.

Versuch 7.

Katze von 1550 g. Gewicht erhält am 21. Oktober 1902 das wässrige Extrakt von 35 g frischen Fliegenpilzen (entsprechend einem Muskaringehalt von 5,6 mg, d. h. von 3,61 mg Muskarin pro kg Tier).

Das Extrakt war in der Weise gewonnen, daß die zerschnittenen und mit Wasser übergossenen Pilze, die ca. 14 Tage unter wiederholtem Umschütteln gestanden hatten, ausgepreßt, der Rückstand mehrmals mit kleinen Mengen H_2O versetzt und wieder ausgepreßt wurde; die vereinigten Kolaturen wurden auf dem Wasserbade auf 80 ccm eingeengt.

4 h. 20 m. Einführung des Giftes mittelst Schlundsonde. Atmung normal 37 pro Minute.

4 h. 52 m. Beginnender Speichelfluß.

5 h. 5 m. Tremor der Extremitäten.

5 h. 10 m. Urinentleerung und Durchfall. — Atmung 48 pro Minute.

5 h. 15 m. — 5 h. 25 m. Anhaltende wässrige Durchfälle, während das Tier beständig taumelnd im Käfig umher läuft. Lähmung der hinteren Extremitäten. — Kollern im Leibe, Trachealrasseln. Atmung 112 pro Minute.

5 h. 27 m. Das Tier fällt vor Schwäche um, bleibt platt auf dem Bauch liegen.

5 h. 40 m. Zuckungen des Kopfes und der Extremitäten. Atmung 240 pro Minute. Herzschlag 180 pro Minute.

5 h. 43 m. Krampfhafte Zuckungen des ganzen Körpers, Schlagen des Schwanzes.

5 h. 46 m. Reflexsteigerung: durch Berühren des Tieres, durch Klopfen an den Käfig gelingt es, klonische Zuckungen auszulösen, die aber auch spontan eintreten. Atmung meist unregelmäßig, oberflächlich, zeitweilig durch tiefe Atemzüge unterbrochen.

6 h. — 6 h. 30 m. Atmung sinkt allmählich auf 70 pro Minute, wird stertorös. Die klonischen Krämpfe dauern fort.

6 h. 40 m. Herzschlag 160 pro Minute.

Dieser Zustand bleibt ziemlich unverändert; das Tier liegt meist auf der rechten Seite mit gekrümmtem Rücken, Kopf und Beine angezogen; von Zeit zu Zeit klonische Krämpfe.

9 h. Die Krämpfe sind jetzt mehr tetanisch: ca. 4 mal pro Minute erfolgt eine krampfhafte Streckung des ganzen Körpers, die besonders leicht durch starke Geräusche ausgelöst wird.

10 h. Status idem; Atmung 16—24 pro Minute. Herzschlag 160.

11 h. Status idem; Atmung 24—36 pro Minute. Trachealrasseln. Die Streckkrämpfe dauern fort.

Am nächsten Morgen ist das Tier noch etwas matt, schwankt und zittert beim Stehen, hat aber keine Krämpfe mehr, die auch durch keinerlei Reize ausgelöst werden können. Atmung 33 pro Minute.

Das Tier erholt sich im Laufe des Tages vollständig.

Während bei einer Gabe von 6,2 mg Muscarin pur. pro kg Tier (per os!) die typischen Vergiftungserscheinungen nur eben angedeutet waren[1]), sehen wir in diesem Falle, in welchem der Muskaringehalt der Pilzmenge nur wenig mehr als die Hälfte betrug, eine schwere Vergiftung sich entwickeln, die — wenn sie auch in Genesung übergeht — doch offenbar hart die letale Grenze streift. Ferner weicht aber das Vergiftungsbild nicht unerheblich von dem einer typischen Muskarinvergiftung ab: wir sehen anfangs leichte Zuckungen des Kopfes und der Extremitäten auftreten, die bald in klonische Krämpfe von mehrstündiger Dauer und endlich in tetanische Krämpfe übergehen, was um so mehr auffallen mußte, als wir solche Krämpfe bei reiner Muskarinvergiftung bisher niemals — weder nach subkutaner Injektion noch nach Einführung per os — beobachtet hatten, abgesehen von ganz vereinzelt während der Agone auftretenden Erstickungskrämpfen, die einen ganz anderen Charakter zeigten.

Es könnte indessen der Einwand gemacht werden, daß bei der Darstellung des Extraktes (mehrtägiges Ausziehen der Pilze mit Wasser) Veränderungen der Pilzsubstanz vor sich gegangen seien, die infolge von Zersetzung zur Bildung eines neuen, in den frischen Pilzen nicht enthaltenen Giftes geführt haben könnten. Es wurden daher folgende Versuche mit dem Preßsaft[2]) frischer Pilze sowie mit den frischen Pilzen in Substanz angestellt:

Versuch 8.

Katze von 2 kg Gewicht erhält den Preßsaft von 75 g frischen Fliegenpilzen (entsprechend einem Muskaringehalt von 12 mg Muscar. pur. bezw. 6 mg Muskarin pro kg Tier) = 100 ccm Flüssigkeit.

11 h. 25 m. Einführung mittelst Schlundsonde. Atmung normal 30 bis 35 pro Minute.

11 h. 57 m. Speichelfluß beginnt.

12 h. 10 m. Pupillen werden etwas enger.

---

1) Vergl. Tabelle 12, Nr. 1 auf S. 409.

2) Der Preßsaft wurde stets in der Weise gewonnen, daß die frischen, ungeschälten Pilze grob zerschnitten und mit der Handpresse ausgepreßt wurden; der Rückstand wurde dann noch 2mal mit etwas Wasser durchfeuchtet, abermals ausgepreßt und die Kolaturen vereinigt.

12 h. 20 m. Das Tier zittert stark, macht wiederholt Versuche, sich aufzurichten, ist aber offenbar zu schwach dazu; selbst im Liegen schwankt das Tier beständig hin und her.

12 h. 28 m. Mit vorgestrecktem Kopf und Vorderbeinen platt auf dem Boden des Käfigs liegend kratzt es beständig krampfhaft den Blechboden.

12 h. 36 m. Klonische Krämpfe. — Wässrig-breiiger Durchfall. Atmung mühsam, 20 pro Minute.

12 h. 42 m. Urinentleerung.

12 h. 50 m. Die Krämpfe dauern fort und nehmen an Heftigkeit zu.

12 h. 51 m. **Atropininjektion!** (1 mg).

Die Krämpfe werden danach anscheinend etwas schwächer, ohne jedoch ganz aufzuhören.

1 h. 2 m. **Atropininjektion!** (1 mg).

Während des Nachmittags bleibt der Zustand ziemlich unverändert. In der Nacht erfolgt der Exitus[1]).

Auch in diesem Falle ist der Muskaringehalt der Pilze unterhalb der Dosis letalis; die Krämpfe stehen zweifellos im Vordergrund des Vergiftungsbildes. Der beste Beweis aber dafür, daß wirklich ein von dem Muskarin ganz verschiedener Faktor die maßgebende Rolle in dem Vergiftungsbilde spielt, ist die Erfolglosigkeit der Atropininjektionen, die, falls es sich vorzugsweise um Muskarinwirkung gehandelt hätte, das Tier notwendig hätten retten müssen. Es ist damit bewiesen, daß in den frischen Fliegenpilzen neben dem Muskarin noch mindestens ein zweites Gift enthalten sein muß, dessen Wirkung durch Atropin nicht beseitigt werden kann.

Diese Schlußfolgerung wird durch folgenden Versuch bestätigt:

Versuch 9.

Katze von 3500 g, erhält per os **60** g frische, mit Wasser zu dünnem Brei verrührte Fliegenpilze (entsprechend einem Muskaringehalt von 9,6 mg Muscarin. pur. = 2,74 mg Muskarin pro kg Tier).

6 h. 50 m. Einführung mittelst Schlundsonde. Atmung normal 45 pro Minute.

7 h. 12 m. Beginnender Speichelfluß, der allmählich sich verstärkt.

7 h. 34 m. Pupillen etwa zur Hälfte der normalen Weite verengt.

7 h. 38 m. Kotentleerung (geformt).

7 h. 41 m. Tenesmen; Urinentleerung.

7 h. 45 m. Atmung 62 pro Minute.

Durchfall; Kollern im Leibe, Würgebewegungen. Das Tier ist sehr unruhig, zittert am ganzen Körper. — Aus dem After fließt glasiger Schleim.

7 h. 55 m. Atmung hochgradig beschleunigt, nicht mehr zu zählen. Maul weit geöffnet, Vorderbeine gespreizt.

1) Sektionsprotokoll zu diesem Versuch vgl. S. 441.

8 h. Hinterbeine anscheinend gelähmt. Der Körper schwankt beständig hin und her.

8 h. 2 m. Exzitation: Das Tier stößt mit der Schnauze gegen die Glaswände des Käfigs, springt an den Wänden hoch und läuft unter Nachschleppen der Hinterbeine im Kreise im Käfig umher. Gespenstersehen!

8 h. 15 m. **Atropininjektion!** (1 mg).

8 h. 22 m. Speichelfluß und Durchfälle haben ganz nachgelassen; keine Dyspnoe mehr.

8 h. 25 m. Bei Berührung des Tieres plötzlich klonische Krämpfe von kurzer Dauer: dann liegt das Tier regungslos da, nur schwache Muskelzuckungen dauern fort.

2 Apomorphininjektionen à 2 mg; es erfolgt aber kein Erbrechen, sondern nur einiges Würgen (7—10 Minuten nach der Injektion).

8 h. 50 m. Klonische Krämpfe von ca. 1—2 Minuten Dauer. Atmung 80 pro Minute, nicht ganz regelmäßig.

Am nächsten Vormittag ist das Tier noch offenbar sehr erschöpft, schleppt sich mühsam mit nachgezogenen Hinterbeinen im Käfig umher, unter eigentümlichen, scheu zurückschreckenden Bewegungen des Kopfes (Atmung 56 pro Minute), erholt sich aber im Laufe dieses und des nächsten Tages vollständig.

Auch hier handelt es sich um eine schwere Vergiftung, die in gar keinem Verhältnis zum Muskaringehalt der angewandten Pilze steht und von einer reinen Muskarinvergiftung durch das Exzitationsstadium und die Krämpfe sich sehr charakteristisch unterscheidet. Während alle auf das Muskarin zurückzuführenden Erscheinungen durch das Atropin prompt beseitigt werden, hat dieses auf die Krämpfe gar keinen Einfluß; die Genesung erfolgt ganz langsam, während bei typischer Muskarinvergiftung das Atropin in kürzester Zeit den Status quo ante wieder herstellt. Auffallend ist, daß es trotz Apomorphin nicht gelingt, Erbrechen hervorzurufen, das stimmt mit anderen Beobachtungen überein, nach welchen gerade bei Fliegenpilzvergiftung spontanes Erbrechen häufig ganz ausbleibt und dann auch künstlich nur sehr schwer hervorzurufen ist (vergl. Koppe, l. c. S. 107).

Es mögen hier noch 2 Versuche kurz angeschlossen werden die — wie ich ausdrücklich bemerke — insofern nicht ganz einwandfrei sind, als die Pilze zum Teil etwas angefault waren (Geruch nach faulem Käse!). Das Vergiftungsbild unterscheidet sich indessen nicht wesentlich von den eben mitgeteilten Fällen.

Versuch 10.

Katze von 2550 g erhält 75 g frische, aber zum Teil in Fäulnis übergegangene Fliegenpilze (entsprechend einem Reinmuskaringehalt von 12 mg

= 4,7 mg Muscar. pur. pro kg Tier) die mit Hilfe von etwas Wasser zu Brei verrührt werden (150 ccm).

11 h. 15 m. Einführung per os mittelst Schlundsonde.

11 h. 20 m. Erbrechen; das Erbrochene sorgfältig gesammelt, ausgepreßt, Rückstand mit H_2O durchfeuchtet und nochmals ausgepreßt. — Die erhaltenen 100 ccm Kolatur werden um

12 h. 25 m. derselben Katze nochmals mittelst Schlundsonde gegeben.

12 h. 30 m. Stuhlentleerung, starker Speichelfluß.

12 h. 50 m. Durchfälle, Tenesmen.

12 h. 55 m. Das Tier taumelt wie betrunken hin und her. Aus dem After fließt Schleim ab. Atmung 144 pro Minute.

1 h. 10 m. Maul weit geöffnet, Atmung nicht mehr zu zählen (ca. 280 pro Minute). Reflexsteigerung! (Zusammenzucken bei leichter Berührung des Rückens.) Herzschlag 160 pro Minute.

1 h. 20 m. Klonische Krämpfe, die etwa eine Stunde lang fortdauern und besonders den Kopf und die Vorderbeine betreffen.

2 h. 30 m. Die Krämpfe nehmen an Intensität zu und erstrecken sich jetzt über den ganzen Körper. Herzschlag 130 pro Minute, Atmung sehr unregelmäßig.

Während die Krämpfe mit ganz kurzen Unterbrechungen fortdauern, sinken Atmung und Herzschlag auf 10 bezw. 70 pro Minute (um 3 h. 5 m.).

3 h. 15 m. Die Krämpfe lassen nach. Lange Atempausen wechseln mit einzelnen tiefen Atemzügen und konvulsivischen Zuckungen. — Pupillen etwas enger.

3 h. 30 m. Herzschlag 44 pro Minute. Pupillen maximal verengt.

3 h. 50 m. Exitus.

Versuch 11.

Katze von 1410 g erhält den Preßsaft von 75 g frischen zum Teil in Fäulnis übergegangenen Fliegenpilzen = 100 ccm (entsprechend einem Reinmuskaringehalt von 12 mg = 8,51 mg pro kg Tier). Atmung normal 32 pro Minute.

9 h. 25 m. Einführung mittelst Schlundsonde.

9 h. 47 m. Beginnender Speichelfluß. — Herzschlag 240 pro Minute.

9 h. 50 m. Pupillen etwas verengert.

10 h. Durchfall, Erbrechen und bald darauf Urinentleerung.

10 h. 30 m. Tenesmen und wässriger Schleimabgang ex ano dauern fort. Atmung 52, Herzschlag 160 pro Minute.

10 h. 45 m. Nachschleppen der Hinterbeine.

Das Erbrochene war sorgfältig gesammelt, koliert und wird jetzt der Katze noch einmal mittels Schlundsonde gegeben.

11 h. 5 m. Das Tier liegt lang ausgestreckt. Krampfhafte Zuckungen des Kopfes und der vorderen Extremitäten, besonders bei leichter Berührung. Atmung 52, Herzschlag 100 pro Minute.

11 h. 12. Atmung 42, Herzschlag 66 pro Minute. Pupillen maximal verengt.

10 h. 28 m. Herzschlag 46 pro Minute.

11 h. 29 m. **Atropininjektion!** (1 mg).
11 h. 31 m. Pupillen erweitern sich; Herzschlag 152 pro Minute.
11 h. 36 m. Pupillen fast maximal erweitert. Herzschlag 160, Atmung 66 pro Minute.
12 h. 20 m. Reflexsteigerung immer noch sehr ausgeprägt.
2 h. 15 m. Exitus.

Der Versuch 10 entspricht in seinem Verlauf fast ganz genau dem Versuch 8, nur wurde hier kein Atropin gegeben. Beim Versuch 11 war allerdings die angewandte Pilzmenge schon allein mit Rücksicht auf ihren Muskaringehalt tödlich, indessen ist die Muskarinwirkung hernach durch die Atropininjektion völlig ausgeschaltet.

In allen diesen Fällen ist also offenbar die meist tödlich verlaufende Vergiftung nicht auf die Muskarinwirkung zurückzuführen! Vielmehr tritt in allen Versuchen neben der Muskarinwirkung eine krampferregende Wirkung hervor, die den tödlichen Verlauf verursacht, da entweder der Muskaringehalt der Pilze an sich zu gering oder aber durch Atropin kompensiert ist, so daß von einem Muskarintod nicht die Rede sein kann. Daraus ergibt sich bereits mit unabweisbarer Sicherheit, daß Muskarinvergiftung und Fliegenpilzvergiftung keineswegs identisch sind.

Es könnte aber noch der Einwand gemacht werden, daß die geschilderten zentralen Wirkungen bei der Vergiftung mit frischen Fliegenpilzen vielleicht nur durch einen abnorm hohen Muskaringehalt der Pilze verursacht wären und daß die angewandte Atropinmenge einer solchen übergroßen Muskarindosis gegenüber zu gering gewesen sei. An diese Möglichkeit mußte um so mehr gedacht werden, da Schmiedeberg-Koppe meinen, daß die Sehstörungen, der Schwindel und die „Schwere im Kopfe“ (bei ihren Selbstversuchen) eine entfernte Ähnlichkeit mit der Wirkungsweise des Alkohols haben möchten. Es heißt dort [1]) weiter: „Wir besitzen darüber keine Erfahrungen, ob größere Dosen als die von uns in Anwendung gezogenen beim Menschen Erscheinungen hervorrufen, welche mit dem Alkoholrausche in ausgesprochener Weise in Parallele gesetzt werden könnten, vermuten aber, daß jede Vermehrung der Dosis zunächst in Erbrechen und Durchfall sich äußern werde“. „Es muß die Möglichkeit offen bleiben, daß nach größeren Gaben, als wir in Anwendung zogen, eine Einwirkung auf das Zentralnervensystem eintreten mag.“ Da nun am atropinisierten Frosch

1) L. c. S. 101.

nach großen Muskaringaben (10 mg) eine direkte Affektion des Zentralnervensystems wirklich stattzufinden scheint [1]), so schien eine experimentelle Prüfung dieser Frage an der Katze notwendig zu sein, denn die Versuche 24 und 25 bei Schmiedeberg [2]) — die einzigen Versuche, in welchen an atropinisierten Katzen mit großen Muskarinmengen (22 bezw. 16 mg) experimentiert wurde — dienten zur Messung des Blutdruckes und können also für die Entscheidung obiger Frage nicht als einwandfrei gelten. Es wurden daher einer vorher schwach atropinisierten Katze innerhalb 2½ Stunden im ganzen 16 mg Muskarin injiziert, ohne daß irgendwelche zentrale Wirkungen sich zeigten, wie das Versuchsprotokoll bestätigen mag.

Versuch 12.

Katze 3050 g. Normaler Herzschlag 180 pro Minute.

7. Juli 1903. 3 h. 35 m. Subkutane Injektion von 0,5 mg Atropin sulfur.

3 h. 39 m. Pupillen erweitern sich.

4 h. 12 m. Pupillen maximal erweitert, Atmung 82 pro Minute.

4 h. 13 m. Herzschlag 205 pro Minute.

4 h. 14 m. Injektion von 2 ccm Rohmuskarinlösung (aus geschälten Pilzen) entsprechend 4 mg Muscar. pur.

4 h. 29 m. Das Tier sitzt mit geschlossenen Augen; ganz leichte Schwankungen des Körpers. Atmung 84 pro Minute.

4 h. 36 m. Herzschlag 210 pro Minute.

4 h. 40 m. Injektion von 2 ccm Rohmuskarinlösung (in Summa hat das Tier jetzt 8 mg Muscar. pur. bekommen).

4 h. 45 m. Beginnender Speichelfluß.

4 h. 58 m. Herzschlag 210 pro Minute. — Atmung 168 pro Minute.

5 h. Speichel fließt etwas stärker.

5 h. 21 m. Injektion von 2 ccm Rohmuskarinlösung (in Summa jetzt **12** m Muscar. pur.).

5 h. 30 m. Speichelfluß wird stärker (15 Tropfen pro Minute).

5 h. 31 m. Entleerung breiiger Faeces.

5 h. 42 m. Herzschlag 210 pro Minute, Pupillen mittelweit.

5 h. 46 m. Atmung 200 pro Minute. Speichelfluß sehr stark (40 Tropfen pro Minute). Ganz geringes Schwanken und Zittern in sitzender Stellung.

6 h. Atmung 132 pro Minute.

6 h. 17 m. Injektion von 0,5 mg Atropin sulfur.

6 h. 30 m. Speichelfluß hört auf; die Pupillen erweitern sich stärker.

6 h. 33 m. Herzschlag 240 pro Minute.

6 h. 35 m. Injektion von 2 ccm Rohmuskarinlösung (in Summa jetzt **16** mg Muscar. pur.).

6 h. 48 m. Herzschlag 248 pro Minute. Atmung 112 pro Minute.

7 h. 14 m. Herzschlag 218 pro Minute. Pupillen nicht mehr ganz so weit wie vorher. Atmung 96 pro Minute. Das Tier sitzt vollständig

---

1) L. c. S. 70. 2) L. c. S 42 u. 43.

ruhig mit geschlossenen Augen, macht keinen kranken, sondern höchstens einen etwas ermüdeten Eindruck.

11 h. Herzschlag 204 pro Minute. Atmung 68 pro Minute. Pupillen wie 7 h. 14 m.

8. Juli 1903. Das Tier erscheint den ganzen Tag über etwas matt und schläfrig, aber durchaus nicht krank. Herzschlag 210, Atmung 28 pro Minute.

9. Juli 1903. Wieder völlig normal.

Ein Vergleich dieses Versuches mit den Versuchen 7—11 zeigt sofort den großen Unterschied in dem Vergiftungsbild und es ist daher kaum eine Erläuterung notwendig. Würde das Muskarin in großen Dosen zentrale Wirkungen analog den dort beobachteten Konvulsionen hervorrufen, so hätten dieselben hier klar zum Vorschein kommen müssen, da die peripheren Wirkungen durch das Atropin gemildert bezw. beseitigt waren. Es blieb aber nach Injektion von 1 mg Atropin kein Rest einer Vergiftung zurück. Daher bestätigt indirekt auch dieser Versuch unsere Behauptung, daß neben dem Muskarin in den frischen Fliegenpilzen noch ein Krampfgift enthalten sein muß.

3. Vergiftung mit getrockneten Fliegenpilzen.

300 g frischer Fliegenpilze waren 3 Wochen lang an der Luft getrocknet, nach dem Trocknen betrug das Gewicht 22 g. Mit diesen im Mörser zu grobem Pulver verriebenen trockenen Pilzen wurden 3 Versuche (je 7 g lufttrockne Pilze, entsprechend 100 g frischer Pilze mit einem Reinmuskaringehalt von ca. 16 mg) angestellt. Um nicht durch Wiederholung zu ermüden, verzichte ich auf die ausführliche Wiedergabe der Versuchsprotokolle und will nur kurz den Verlauf skizzieren, dessen Verschiedenartigkeit deutlich den Einfluß des Trocknens bezw. der jeweiligen Zubereitung erkennen läßt:

Versuch 13.

Katze von 1150 g erhält mittelst Schlundsonde, die mit 60 ccm H_2O zu einem Brei verrührten 7 g getrocknete Pilze (entsprechend 13,9 mg Muscarin. pur. pro kg Tier).

Neben einer verhältnismäßig schwachen Muskarinwirkung zeigt sich nach $2^1/_2$ Stunden eine geringe Exzitation, indem das Tier im Käfig schreiend umher läuft und an den Wänden hochspringt. Am Nachmittag und Abend desselben Tages ist ein beständiger Bewegungstrieb auffallend — am nächsten Tag ist die Katze wieder ganz normal.

Versuch 14.

Katze von 1100 g erhält mittelst Schlundsonde den heiß bereiteten wässrigen Auszug von 7 g getrockneten Pilzen (entsprechend 13,9 mg

Muskarin pro kg Tier), die mit 50 ccm H_2O eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und dann ausgepreßt wurden.

Sehr bald entwickelt sich das typische Bild einer schweren Muskarinvergiftung, dazu Gleichgewichtsstörungen und heftige Krämpfe (1 Stunde 20 Minuten nach Einführung des Giftes), die freilich nur 10 Sekunden lang dauern. Nach 1 1/2 Stunden Atemstillstand, dem nach wenigen Minuten der Herzstillstand folgt.

Versuch 15.

Katze von 1150 g erhält mittelst Schlundsonde den kalt bereiteten wässrigen Auszug von 7 g getrockneten Pilzen, die mit 50 ccm H_2O angerührt — nach 1 1/2 Stunden in üblicher Weise ausgepreßt wurden.

Sehr schnell entwickelt sich eine typische, schwere Muskarinvergiftung, dazu — bereits 1/2 Stunde post injectionem — heftige klonische Krämpfe, die aber nur wenige Sekunden anhalten. Nach 54 Minuten Exitus unter denselben Erscheinungen, wie beim vorigen Versuch.

Interessant ist zunächst, daß die getrockneten Pilze an sich offenbar eine weit schwächere Wirkung haben wie die entsprechende Menge frischer Pilze, wie ein Vergleich von Versuch 13 mit den oben beschriebenen Versuchen mit frischen Pilzen (vergl. Versuch 8 und 9) beweist. Gleichwohl ist in den getrockneten Pilzen noch eine erhebliche Giftmenge enthalten, wie die Versuche 14 und 15 lehren, nur ist offenbar eine Aufquellung der Pilzzellulose notwendig, um dieses Gift zur Wirkung zu bringen. Aus den beiden letzten Versuchen, die im wesentlichen übereinstimmen, geht ferner hervor, daß es sich der Hauptsache nach in diesem Falle um eine Muskarinwirkung handelt; die Krampfwirkung ist in beiden Fällen — (in bemerkenswertem Gegensatz zu den Versuchen 7—11) — nur ganz vorübergehend. Während das Muskarin in den getrockneten Pilzen nur fester gehalten wird als von den frischen Pilzen, durch geeignetes Extraktionsverfahren aber anscheinend vollständig zur Wirkung gebracht werden kann, scheint das Krampfgift beim Trocknen der Pilze tatsächlich eine nicht unbeträchtliche Abnahme zu erleiden.

Eine tabellarische Übersicht über die eben mitgeteilten Versuche mit frischen und getrockneten Fliegenpilzen wird die Beurteilung wesentlich erleichtern (siehe nebenstehende Tabelle 13).

Wie aus der Übersicht über die Versuche 7—11 hervorgeht, betrug die Dosis letalis ca. 30 g frische Fliegenpilzsubstanz pro kg Tier, während sie unter alleiniger Berücksichtigung des Muskaringehaltes sich auf 50 g frische Pilzsubstanz pro kg Tier berechnete (vergl. S. 409.) Dieser Unterschied erscheint auf den ersten Blick recht geringfügig und für die Erklärung der deletären Wirkung, die so

Tabelle 13.

a) Frische Pilze.

Versuch Nr.	Gewicht der Katze in g	Frische Pilze?	Zubereitung	Entsprech. einem Gehalt von ca.:	Also pro kg Tier	Wirkung und Verlauf	Ausgang
7	1550	35 g	Wässrig. Extrakt	5,6 mg Muscar. pur.	22,5 g frische Pilze entsprechend 3,61 mg Musc. pur.	Muskarinwirkg. u. schwere Krampfwirkung	Überlebt.
8	2000	75 g	Preßsaft	12,0 mg Muscar. pur.	37,5 g frische Pilze entsprechend 6,0 mg Musc. pur.	ebenso	Exitus nach ca. 12 Stdn. trotz Atropin
9	3500	60 g	Mit H_2O zu Brei angerührt	9,6 mg Muscar. pur.	17,1 g frische Pilze entsprechend 2,74 mg Musc. pur.	ebenso	Krampfwirkung durch Atropin unbeeinflußt. Überlebt.
10	2550	75 g (angefault)	do.	12,0 mg Muscar. pur.	29,4 g frische Pilze entsprechend 4,7 mg Musc. pur.	ebenso	Exitus nach 4½ Stdn.
11	1440	75 g (angefault)	Preßsaft	do.	52,0 g frische Pilze entsprechend 8,15 mg Musc. pur.	ebenso	Exitus nach ca. 5 Stdn. trotz Atropin.
				b) Getrocknete Pilze.			
13	**1150**	**7 g trockne Pilze (= 100 g frische P.)**	**Mit H_2O zu Brei angerührt**	**16,0 mg Musc. pur.**	**86,9 g frische Pilze entsprechend 13,9 mg Musc. pur.**	**Muskarinwirkg. u. Krampfwirkg. beide aber nur schwach**	**Überlebt**
14	**1100**	**do.**	**Heiß bereiteter wässriger Auszug**	**do.**	**do.**	**Starke Muskar.-Wirkung u. schwache Krampfwirkg.**	**Exitus nach 1½ Stdn.**
15	**1150**	**do.**	**Kalt bereit. wässr. Auszug**	**do.**	**do.**	**ebenso**	**Exitus nach 54 Min.**

oft nach kleinen Pilzmengen beobachtet ist, noch kaum ausreichend, da danach zur tödlichen Vergiftung beim Menschen immerhin noch ca. 2100 g frische Fliegenpilze erforderlich sein würden. Indessen geht aus der verhältnismäßig schnellen Abnahme, die das Krampfgift der Pilze beim Trocknen erfährt (vgl. S. 418), offenbar hervor, daß dasselbe in den im strengsten Sinne des Wortes „frischen" Pilzen am reichlichsten enthalten sein muß. Solche im strengsten Sinne des Wortes „frische" Pilze standen uns aber leider nicht zur Verfügung, da im vorigen Herbst in hiesiger Gegend kein einziger Fliegenpilz sich fand; das zu obigen Versuchen benutzte Material wurde mir von Herrn Professor Jacobj aus Isny zugeschickt, so daß, obgleich die Pilze meist sofort nach der Ankunft verarbeitet

wurden, doch stets einige Tage seit dem Einsammeln vergangen waren. Bei künftigen Untersuchungen über die Fliegenpilzvergiftung wird daher ganz besonders Wert auf die Verwendung absolut frischen Pilzmaterials gelegt werden müssen. Jedenfalls können und wollen die von uns angestellten Untersuchungen über das Krampfgift der Fliegenpilze keinen Anspruch darauf machen, die Menge desselben quantitativ zu bestimmen; es mußte vorläufig genügen, das Vorhandensein eines solchen Giftes neben dem Muskarin nachzuweisen, und qualitativ die Art seiner Wirkung zu untersuchen. Dazu war aber vor allem eine Trennung vom Muskarin notwendig.

4. Trennung des Krampfgiftes vom Muskarin.

a) Untersuchungen mit frischem Pilzmaterial.

Es handelte sich zunächst darum, systematisch zu untersuchen, ob das Krampfgift im Preßsaft oder in der Pilzsubstanz selbst enthalten sei und ob eine Trennung desselben vom Muskarin sich ermöglichen lasse.

Zu diesem Zwecke wurden zunächst 190 g frische Pilze in zwei gleiche Hälften geteilt, A und B, und zwar in der Weise, daß jedes einzelne Pilzstück genau halbiert wurde (die Strünke der Länge nach durchschnitten) um ein genau vergleichbares Versuchsmaterial zu haben.

A I. Der in der gewohnten Weise hergestellte Preßsaft (110 ccm) aus 95 g frischen Pilzen (= ca. 16 mg Reinmuskarin) wird zu folgendem Versuch benutzt:

Versuch 16.

Katze von 2500 g. Einführung mittelst Schlundsonde per os.

Es entwickelt sich sehr bald sowohl die typische Muskarinwirkung als auch eine sehr heftige Krampfwirkung, die 70 Minuten post inject. mit klonischen Zuckungen des Kopfes und der vorderen Extremitäten beginnt und nach 3 Stunden den Höhepunkt erreicht hat: der Rücken ist gekrümmt, die Extremitäten machen krampfhafte Schleuderbewegungen, die bei leichten Berührungen noch heftiger werden. — Da der Herzschlag auf 44 pro Minute, die Atmung auf 3—4 pro Minute gesunken ist, wird — 3 Stunden nach Einführung des Giftes — **1 mg Atropin** subkutan injiziert: nach 13 Minuten ist der Herzschlag auf 100 pro Minute gestiegen und die Pupillen ad maximum erweitert, ein Beweis dafür, daß das Atropin die Muskarinwirkung noch zu kompensieren vermocht hat. Trotzdem erfolgt nach weiteren 8 Minuten der Exitus — 3½ Stunden nach der Einführung des Giftes.

II. Der Preßrückstand, der nach der Gewinnung des Preßsaftes geblieben, wird im Trockenschrank bei 45° getrocknet, zu grobem Pulver verrieben und mit Wasser angerührt.

Versuch 17. 8. Dezember 1902.

Katze von 2400 g erhält diesen Brei 10 h. 8 m. mittelst Schlundsonde. Atmung normal 32—36 pro Minute.

10 h. 35 m. Beginnender Speichelfluß.

10 h. 42 m. Stuhlentleerung, geformt.

10 h. 53 m. Harnentleerung. Speichelfluß sehr stark.

10 h. 57 m. Wässrig-breiige Durchfälle.

11 h. 5 m. Trachealrasseln.

11 h. 22 m. Pupillen eng.

11 h. 33 m. Heftiges Erbrechen.

11 h. 52 m. Maximale Pupillenverengerung.

11 h. 55 m. Erbrechen von braunem Schleim.

1 h. 5 m. Atmung 28 pro Minute. Herzschlag 60 pro Minute.

1 h. 6 m. **Atropininjektion!** (0,5 mg).

1 h. 10 m. Atmung 18 pro Minute. Herzschlag 46 pro Minute.

1 h. 12 m. Herzschlag 58 pro Minute.

1 h. 13 m. Herzschlag 70 pro Minute. Pupillen unverändert maximal verengt.

1 h. 15 m. **Atropininjektion!** (0,5 mg).

1 h. 17 m. Speichelfluß hört auf. Pupillen unverändert.

2 h. Herzschlag 142 pro Minute. Pupillen weit. Atmung 32 pro Minute.

Das Tier zittert am ganzen Körper und schwankt hin und her im Sitzen.

3 h. 25 m. Herzschlag 168 pro Minute. Atmung 32 pro Minute.

Das Tier sitzt meist ruhig wie schlafend, von Zeit zu Zeit aber richtet es sich auf und läuft schreiend und taumelnd im Käfig umher, dabei wiederholt ausgleitend.

6 h. 5 m. Die Beine versagen vollständig, so daß das Tier bei jedem Versuch, sich aufzurichten, niederfällt.

7 h. 20 m. Unter lautem, heiseren Schreien versucht das Tier im Käfig umher zu kriechen, fällt aber gleich nieder, alle Viere von sich streckend. Es macht den Eindruck hochgradigster Erschöpfung. Herzschlag 102 pro Minute.

8 h. 30 m. Exitus.

Die beiden Versuche beweisen, daß es durch einfaches Auspressen (nebst zweimaliger Durchfeuchtung des Rückstandes mit Wasser und abermaligem Auspressen) nicht gelingt, die Pilzsubstanz zu entgiften, daß vielmehr der Preßrückstand noch eine schwere Vergiftung hervorzurufen vermag, die zwar zunächst den Eindruck einer reinen Muskarinvergiftung hervorruft, aber doch als solche nicht betrachtet werden darf, da trotz rechtzeitiger Atropininjektion der Exitus eintritt. Das ist um so auffallender, weil $1^1/_2$ Stunden nach der Einverleibung des Giftes die größere Menge desselben durch Erbrechen wieder entleert ist. Eine Neubildung von Gift durch Zersetzung ist nicht wohl denkbar, da der Preßrückstand sofort

nach dem Auspressen bei 45° sorgfältig getrocknet war. Es bleibt daher nur die Annahme übrig, daß durch die Einwirkung des Magen- und Darmsaftes das bei dem einfachen Auspressen in der Pilzzellulose zurückgehaltene Gift in Freiheit gesetzt wird und so zur Wirkung gelangt. Und zwar ist nicht nur das Muskarin, sondern auch das Krampfgift in der Pilzsubstanz wenigstens teilweise zurückgeblieben; denn wenn auch eine typische Krampfwirknng bei dem letzten Versuche nicht mehr auftrat, so ist doch ein Exzitationsstadium wenigstens angedeutet, und außerdem beweist die Erfolglosigkeit der Atropininjektionen zweifellos, daß auch hier neben dem Muskarin eine andere giftige Substanz wirksam war.

B. I. Die zweite Hälfte der Pilze wurde fein zerschnitten, mit 300 ccm Alkohol (96proz.) angesetzt, nach 14 Tagen filtriert und abgepreßt. Dieser alkoholische Auszug wird genau nach der im ersten Teil dieser Arbeit geschilderten Methode zur Rohmuskarinlösung verarbeitet. Erhalten wurden 50 ccm Lösung, in der also das gesamte Muskarin von 95 g Pilzen enthalten sein soll.

Versuch 18.

Katze von 2200 g erhält mittelst Schlundsonde die beschriebene Rohmuskarinlösung von 95 g frischen Pilzen (entsprechend ca. 16 mg Reinmuskarin bezw. 7,27 mg Reinmuskarin pro kg Tier).

Es entwickelt sich sehr bald eine typische Muskarinvergiftung ohne jede Andeutung einer Exzitations- oder Krampfwirkung. 2½ Stunden nach Einverleibung des Giftes erfolgt der Exitus (10 Minuten vorher betrug der Herzschlag 60 pro Minute).

II. Der an der Sonne sorgfältig getrocknete Preßrückstand des alkoholischen Auszuges wird in 2 gleiche Hälften (a und b) geteilt, deren jede mit 100 ccm H_2O angesetzt wird.

a. Halber Preßrückstand des alkoholischen Auszuges (entspricht 47,5 g frischen Fliegenpilzen) + 100 ccm H_2O, wird nach 24 Stunden koliert, der Rückstand nochmals mit 50 ccm H_2O durchfeuchtet und ausgepreßt, die vereinigten Kolaturen im Wasserbade auf ca. 50 ccm gebracht. (Braune, trübe, angenehm nach Fleischbrühe riechende Flüssigkeit.)

2,8 ccm dieser Lösung bewirken bei einer R. esculenta von 40 g am 27. November 1902 nur eine vorübergehende Verlangsamung von 9 auf 3 Herzschläge pro ¼ Min., der Muskaringehalt dieser Lösung ist also nur ein ganz minimaler.

Versuch 19. 27. November 1902.

Katze von 1150 g erhält um 12 h. 20 m. die beschriebene Lösung mittelst Schlundsonde (entsprechend 41,3 g frische Pilze pro kg Tier).

12 h. 22 m. Gelbbrauner, schleimiger Stuhl.

1 h. 5 m. Beginnender Speichelfluß.

2 h. Durchfall. Beim Aufrichten, schwankt das Tier hin und her, taumelt vorwärts und wieder zurück, dabei beständige Zuckungen des Kopfes.

2 h. 26 m. Beim Laufen werden die Hinterbeine nachgeschleppt, so daß das Tier oft umfällt, doch richtet es sich selbst wieder auf. Mit Vorliebe geht es in die Ecke des Käfigs und stößt mit dem Kopf gegen die Wände, um dann plötzlich wieder zurückzuzucken (Gespenstersehen!).

Dieser Zustand dauert (unter hochgradiger Atembeschleunigung bis 152 pro Minute und dünnflüssigen Durchfällen) bis gegen 3 h.

3 h. Das Tier vermag sich nicht mehr aufzurichten, schleppt sich aber von Zeit zu Zeit auf dem Bauche kriechend vorwärts, die Hinterbeine schlaff nachziehend.

3 h. 45 m. Puls 160 — 170 pro Minute. Atmung 120 pro Minute. Schwimmbewegungen der Vorderpfoten; die Zuckungen des Kopfes dauern unverändert fort. Reflexsteigerung bei leichten Berührungen.

4 h. Atmung 87 pro Minute, sonst Status idem. Pupillen mittelweit.

Abends 6 h. 15 m. Hochgradige Exzitation: das Tier richtet sich mühsam auf, taumelt vorwärts unter Nachschleppen der vollständig gelähmten Hinterbeine und fällt wieder nieder; das dauert ununterbrochen einige Minuten, bis das Tier vor Erschöpfung regungslos liegen bleibt. Nach kurzer Pause beginnt dann der Bewegungstrieb von neuem, dieser Zustand dauert ca. 2 Stunden. (Atmung hochgradig beschleunigt, nicht zu zählen.)

8 h. 26 m. Das Tier vermag sich wieder aufrecht hinzustellen, zittert und zuckt am ganzen Körper und schwankt taumelnd hin und her. Beim Versuche sich vorwärts zu bewegen setzt es tastend die Vorderfüße vor und zieht langsam die Hinterfüße nach, die aber noch oft ausrutschen. Besondere Vorliebe für die Ecken des Käfigs, an denen es sich in die Höhe zu richten versucht unter unruhigem Kratzen. Herzschlag 180 pro Minute.

12 h. Das Tier sitzt ruhig, zusammengekauert, zittert noch am ganzen Körper. — Atmung 32 pro Minute, ohne Beschwerden.

Am anderen Morgen offenbar recht matt, die Zuckungen haben aufgehört. — Im Laufe dieses und des nächsten Tages tritt vollständige Erholung ein.

b. Zweite Hälfte des Preßrückstandes des Alkoholauszuges (entspricht 47,5 g frischen Fliegenpilzen) + 100 ccm H_2O wird vom 26. Nov. 1902 bis zum 23. Januar 1903 (also 2 Monate lang) unter öfterem Umschütteln stehen gelassen und dann koliert. (Genau wie bei Hälfte a.)

2,8 ccm dieser Lösung bewirken bei einer R. esculenta von 42 g am 26. Januar einen absoluten Herzstillstand (3 Stunden nach der Injektion), der nach einstündiger Dauer durch Atropin wieder aufgehoben wird.

Versuch 20.

Katze von 2150 g erhält um 9 h. 57 m. die obige wässrige Lösung mittelst Schlundsonde.

Außer leichtem Zittern des Kopfes, das ca. 3/4 Stunden nach der Einführung der Lösung beginnt und einige Zeit anhält, treten keinerlei Wirkungen auf.

Dieselbe Katze erhält nun nacheinander die Preßrückstände von a und b, die wieder getrocknet waren und mit je ca. 40 ccm H_2O angerührt wurden. In beiden Fällen war überhaupt keinerlei Wirkung zu beobachten.

Ich stelle die Ergebnisse dieser Versuchsreihe noch einmal ganz kurz zusammen.

A I. Preßsaft von 95 g frischen Pilzen:
Versuch 16. Typische Muskarinwirkung und heftige Krampfwirkung. Exitus trotz Atropin nach 1 1/2 Stunden.

II. Preßrückstand:
Versuch 17. Typische Muskarinwirkung und schwache Krampfwirkung. Exitus trotz Atropin nach ca. 10 Stunden.

B I. Alkohol. Auszug von 95 g frischen Pilzen (zur Rohmuskarinlösung verarbeitet):
Versuch 18. Typische Muskarinwirkung ohne jede Spur einer Nebenwirkung. Exitus nach 2 1/2 Stdn.

II. Wässriger Auszug des Rückstandes:
a) Erste Hälfte: nach 24stündiger Einwirkung.
Versuch 19. Keine Muskarinwirkung, mäßige Krampfwirkung. Erholung.
b) Zweite Hälfte: nach 2monatlicher Einwirkung:
Versuch 20. Ohne jede wahrnehmbare Wirkung.

III. Der Preßrückstand von IIa ebenso wie der Preßrückstand von IIb bleiben ohne jede wahrnehmbare Wirkung.

Während die Versuche A I und A II bewiesen haben, daß durch einfaches, sorgfältiges Auspressen nicht das gesamte Pilzgift erhalten wird, vielmehr noch eine erhebliche Giftmenge zurückbleibt, zeigt die Versuchsreihe B:

1. daß durch Alkoholextraktion im wesentlichen das Muskarin allein (und zwar nahezu quantitativ) gewonnen wird;

2. daß durch nachfolgende wässrige Extraktion bei verhältnismäßig kurzer Extraktionsdauer (24 Stunden) nur Spuren von Muskarin, vorzugsweise dagegen das Krampfgift gewonnen wird, dessen Menge aber im vorliegenden Falle unterhalb der tödlichen Dosis blieb;

3. daß bei langdauernder wässriger Extraktion zwar noch etwas Muskarin in Lösung geht, das durch den Froschversuch nachweisbar

ist, an der Katze (per os) jedoch ohne jede Wirkung bleibt, daß aber das Krampfgift nicht mehr nachweisbar ist;

4. daß durch kombinierte Extraktion mittelst Alkohol und Wasser der Pilzsubstanz **alles** Gift entzogen wird.

b) Untersuchungen mit getrocknetem Pilzmaterial.

Die Pilze waren am 3. Oktober 1902 auf Bindfaden gereiht und zum Trocknen aufgehängt. Am 15. Dezember werden zu einem orientierenden Versuch

10,0 g der getrockneten Pilze (entsprechend 168 g frischen Pilzen) fein zerschnitten, mit Wasser zu Brei angerührt 24 Stunden stehen gelassen (um die Pilzzellulose aufzuweichen) und am nächsten Tage zu folgendem Versuch benutzt:

Versuch 21.

Katze von 3500 g erhält um 9 h. 14 m. mittelst Schlundsonde den eben beschriebenen Pilzbrei (entsprechend **48 g frischer Pilzsubstanz pro kg Tier** bezw. **7,68 mg Muscar. pur. pro kg Tier.**

Es entwickelt sich langsam eine ausgeprägte Muskarinwirkung und zwar zunächst Speichelfluß, Erbrechen und Durchfälle, daneben aber Zuckungen des Kopfes (3 Stunden nach der Einführung beginnend), die für kurze Zeit auch den ganzen Körper befallen. Während nach Verlauf von 6 Stunden Atmung, Herzschlag und Pupillen noch normal sind, tritt von da ab die Herzwirkung in den Vordergrund.

Um 8 h. beträgt der Herzschlag 41 pro Minute. Atmung 4—5 pro Minute.

Um 8 h. 30 m. beträgt der Herzschlag 36 pro Minute.

8 h. 45 m. Exitus (nach 11 1/2 Stunden).

Es handelt sich also um eine langsam sich entwickelnde, typische Muskarinwirkung nebst schwacher Krampfwirkung. Es bestätigt dieser Versuch die bereits oben ausgesprochene Beobachtung, daß die getrockneten Pilze eine schwächere Wirkung haben, als die entsprechende Menge frischer Pilze. Es war aber die Frage offen gelassen, ob die Abnahme der Wirkung auf einer Abnahme des Giftgehaltes beim Trocknen der Pilze beruht, oder ob in den getrockneten Pilzen das Gift nur fester von der Pilzzellulose festgehalten werde. Da nun bei diesem letzten Versuche trotz 24stündiger Aufquellung der Pilzsubstanz die Wirkung eine verhältnismäßig schwache war, so wird man doch annehmen müssen, daß das Trocknen der Pilze eine Abnahme des Giftgehaltes verursacht hat, und zwar vorzugsweise des Krampfgiftes, während die Muskarinwirkung einigermaßen wenigstens dem angenommenen Muskaringehalt (=7,68 mg Reinmuskarin pro kg Tier) entspricht.

I. Um das Muskarin zunächst zu entfernen und seine Menge zu bestimmen wurden 30 g der getrockneten Pilze (entsprechend 506,4 g frischen Pilzen) wiederholt mit Alkohol extrahiert (3 Wochen lang); aus dem alkoholischen Auszug wird in gewohnter Weise eine Rohmuskarinlösung hergestellt (30 ccm), die am Froschherzen geprüft wird. Die Prüfung ergibt als untere Grenze der Wirksamkeit ca. 0,1 ccm.

Am Frosch: 0,1 ccm Lösung = 0,05 mg Muscar. pur.
30,0 " " = 15,0 " " "

Der wirkliche Muskaringehalt dieser Lösung muß demnach doppelt so hoch = 30 mg Reinmuskarin angenommen werden (vergl. S. 396 u. 397).

Da 30 g trockene Pilze ca. 500 g frischen Pilzen entsprechen und da 500 g frische Pilze im Durchschnitt etwa 80 mg Muskarin enthalten sollen, so haben wir demnach beim Trocknen einen Muskarinverlust von 62,5 Proz., vorausgesetzt, daß der Gehalt der frischen Pilze dem Durchschnittsgehalt von 16 mg Proz. Muskarin entsprochen hat.

II. Der vom Muskarin befreite Rückstand wird nach freiwilligem Verdunsten des Alkohols zu grobem Pulver verrieben und eine Nacht über im Trockenschrank bei 28° getrocknet. (Gewicht nach dem Trocknen = 25 g.)

a) 6 g dieses Rückstandes, entsprechend 7,5 g der lufttrockenen Pilze (= 126 g frischen Pilzen) werden mit 50 ccm H_2O zum Brei angerührt.

Versuch 22.

Katze von 2150 g erhält diesen Brei, mittelst Schlundsonde gegeben (entsprechend 58,6 g frische Pilze pro kg Tier).

Es fehlt jede Andeutung einer Muskarinvergiftung, dagegen beginnen nach 2 Stunden die bekannten Zuckungen des Kopfes, die allmählich an Intensität zunehmen. Der Gang wird unsicher und taumelnd; deutliche Reflexsteigerung (heftiges Zusammenzucken bei leisen Berührungen des Kopfes oder des Rückens) und Gespenstersehen; von Zeit zu Zeit fällt das Tier sogar um.

Nach 3½ Stunden heftige Zuckungen des ganzen Körpers, die aber nur kurze Zeit dauern. Herzschlag (144 pro Minute), Atmung (22 pro Minute) und Pupillen bleiben normal. Geringer Speichelfluß. Bewegungstrieb. Die Gleichgewichtstörungen und Zuckungen des Kopfes dauern noch fort.

Nach 6 Stunden klingen die Erscheinungen ab, nach 12 Stunden erscheint das Tier wieder ganz normal.

b) **Wässriger Auszug** von 6 g dieses Rückstandes:

Versuch 23.

Katze von 1850 g erhält denselben mittelst Schlundsonde.

Nach 2 Stunden beginnen die Zuckungen des Kopfes, dann folgen Reflexsteigerung, Gespenstersehen, erhöhter Bewegungstrieb und unsicherer, taumelnder Gang, während die Gleichgewichtsstörungen nicht so ausgeprägt sind wie bei dem vorigen Versuch. — Nach 7 Stunden nehmen die Erscheinungen ab und am nächsten Tage ist das Tier wieder ganz normal.

c) 7,5 g **Preßrückstand** (entsprechend 10 g lufttrockenen Pilzen bezw. 168,8 g frischen Pilzen).

Versuch 24.

Katze von 2400 g erhält den wässrigen Brei abends 7 h. 35 m. mittelst Schlundsonde.

Während der ersten Stunde, abgesehen von etwas Speichelfluß, gar keine besonderen Erscheinungen. Nach 1½ Stunden Defäkation, aber kein Durchfall.

9 h. 45 m. beginnen Zuckungen des Kopfes, anfangs schwach, allmählich stärker werdend und auf den vorderen Teil des Körpers sich ausdehnend. Taumelnder, schwankender Gang, Gespenstersehen, große Schreckhaftigkeit. Das Taumeln wird immer stärker, das Tier fällt von einer Seite auf die andere, trotzdem schleppt es sich noch immer im Käfig umher, bis es endlich in klonischen Krämpfen liegen bleibt. Um 11 h. lassen die Krämpfe nach. Im Laufe der Nacht erfolgt der Exitus.

d) **Wässriger Auszug** von 2 g **Preßrückstand**, entsprechend 2,6 g lufttrockenen bezw. 42 g frischen Pilzen wird über H_2SO_4 getrocknet, mit möglichst wenig H_2O aufgenommen und das Filtrat (= 2 ccm) folgendem Versuchstier injiziert.

Versuch 25. Katze von 1350 g.

11 h. 40 m. Subkutaninjektion obiger Lösung (= 31 g frische Pilze pro kg Tier.

11 h. 48 m. Speichelfluß.

12 h. 25 m. Herzschlag 85 pro Minute.

12 h. 35 m. **Atropininjektion** (0,5 mg).

12 h. 40 m. Herzschlag 128 pro Minute. — Beginnende Zuckungen des Kopfes und der Pfoten usw.

1 h. Herzschlag 150. Pupillen ad max. erweitert. Die Zuckungen nehmen an Intensität zu.

1 h. 5 m. Klonische Zuckungen des Kopfes und der Beine, die bald den ganzen Körper ergreifen.

1 h. 30 m. Herzschlag 128; 3 Atemzüge pro Minute. — Die Krämpfe haben aufgehört.

2 h. Exitus.

Der bei diesen Versuchen übrig gebliebene, mit Alkohol und Wasser extrahierte Preßrückstand bleibt — einer Katze als wässriger Brei per os gegeben — ohne jede Wirkung.

Tabelle 14.

Übersicht über die Versuche mit trockener, durch wiederholte Alkoholextraktion vom Muskarin befreiter Pilzsubstanz (Pilztoxinwirkung) per os:

Versuch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Dosis (Preßrückstand)	= lufttrock. Pilze	= frische Pilze	Präparation des Giftes	entsprechend pro kg Tier luft-trock. Pilze	entsprechend pro kg Tier frisch. Pilze	Wirkung	Ausgang
22	2150	6 g	7,5 g	126 g	Mit H_2O zu Brei angerührt	3,4 g	58,6 g	Reflexsteigerung Trunkenheit Zuckungen	Erholung nach ca. 12 Stdn.
23	1850	6 g	7,5 g	126 g	Wässriger Auszug	4,0 g	68,0 g	Reflexsteigerung Bewegungstrieb usw.	do.
24	2400	7,5 g	10,0 g	168,8 g	Mit H_2O zu Brei angerührt	4,16 g	70,3 g	Reflexsteigerung Schwere Trunkenheit Klonische Krämpfe	Exitus nach ca. 5 Stunden (?).
Subkutaninjektion:									
25	**1350**	**2,0 g**	**2,5 g**	**42,2 g**	**Wässr. Extrakt ohne Erwärmen hergestellt**	**1,85 g**	**31,0 g**	**Klonische Krämpfe**	**Exitus nach 2¼ Stdn. trotz Atropin!**

5. Das Pilztoxin.

In allen diesen Fällen sehen wir eine Giftwirkung, welche mit einer Muskarinwirkung nichts mehr zu tun hat, nur bei dem letzten Versuch (25) zeigte sich ¼ Stunden post inject. eine auffallende Pulsverlangsamung, die wohl dadurch zu erklären ist, daß geringe Spuren von Muskarin, falls sie zugegen sind, sich bei subkutaner Injektion weit mehr geltend machen als bei Darreichung per os. Daß aber diese Muskarinwirkung hier gar keine Bedeutung für den weiteren Verlauf haben konnte, beweist der trotz Atropininjektion unter heftigen Krämpfen erfolgende Exitus.

Auffallend ist ferner die Ähnlichkeit des Vergiftungsbildes bei den mit Fliegenpilztoxin (ohne Muskarin) vergifteten Katzen mit den bei den Kamtschadalen beobachteten und eingangs bereits erwähnten Rauschzuständen; vielleicht, daß auch dort das Toxin eine maßgebende Rolle spielt, und da dieses beim Trocknen an Wirksamkeit abnimmt, so würde daraus zugleich verständlich werden, warum es bisher stets so große Schwierigkeit gemacht hat, diese berauschende Wirkung der kamtschadalischen Fliegenpilze experimentell nachzuprüfen.

Diskutierbar bleibt allerdings noch die Frage, welche Bedeutung

dem „Pilztoxin" — wie ich dies Krampfgift kurz nennen will — für die Fliegenpilzvergiftung selbst zukommt. Zunächst gewinnt man auch hier wieder den Eindruck, als ob dasselbe nicht sehr reichlich in den Pilzen enthalten sei, da — nach Ausschaltung des Muskarins mittelst Alkoholextraktion — das Toxin aus 41,3 g frischen Pilzen pro kg Tier zwar ausgesprochene Krampfwirkung zur Folge hat, die aber nicht tödlich verläuft, und ferner bei den getrockneten Pilzen die tödliche Wirkung erst eintritt nach einer Toxindosis, die 70,3 g frischen Pilzen pro kg Tier entsprechen würde. Demgegenüber ist aber auf die obigen Ausführungen (S. 418 und 419) zu verweisen und außerdem hervorzuheben, daß das Toxin gegen Wärmeeinwirkung offenbar empfindlich ist, eine Tatsache, die wir bei unseren mit frischer Pilzsubstanz angestellten Versuchen noch nicht kannten, so daß die verhältnismäßig schwache Wirkung bei dem Versuch 19 zweifellos dem Erwärmen der Lösung auf dem Wasserbade zugeschrieben werden muß. Ebenso wissen wir jetzt, daß beim Trocknen der Pilze das Pilztoxin offenbar viel schneller abnimmt als das Muskarin.

Es sei daher hier noch einmal ausdrücklich betont, daß die mitgeteilten Versuche k e i n e n Rückschluß auf den q u a n t i t a t i v e n Pilztoxingehalt der f r i s c h e n Fliegenpilze erlauben.

Leider fehlte es zur Zeit an dem nötigen Material, um diese Versuche fortzusetzen, die im pharmakologischen Institut von Herrn J a c o b j wieder in Angriff genommen werden sollen, sobald wieder frische Pilze zu beschaffen sind.

Jedenfalls erscheint die Schlußfolgerung unabweisbar, daß neben dem Muskarin in den Fliegenpilzen noch ein zweites Gift enthalten ist, dessen Wirkungen durch Atropin nicht zu beseitigen sind, ein Toxin, das von dem Muskarin auf Grund seiner Unlöslichkeit in Alkohol getrennt werden kann. An Fröschen verursacht dieses Pilztoxin Steigerung der Reflexerregbarkeit (Pikrotoxinreflex), dagegen kommt ihm weder eine muskarinartige, noch eine atropinartige Wirkung auf das Froschherz zu; an Katzen erzeugt es einen Zustand von schwerer Trunkenheit und Konvulsionen, die nicht als Erstickungskrämpfe gedeutet werden können, da sie auch dann auftreten, wenn jede Dyspnoe fehlt. —

Daß in der Tat die Pilztoxinwirkung bei der Fliegenpilzvergiftung am Menschen eine ausschlaggebende Rolle spielt, scheint mir ganz besonders aus einem früher bereits kurz erwähnten, aber mir jetzt erst im Original zugänglichen, amerikanischen Bericht über eine

gut beobachtete Pilzvergiftung hervorzugehen[1]), die ich deshalb in kurzem Auszuge wiedergebe.

Eine ganze Familie (6 Personen) genießt abends ein Gericht Pilze, über deren Zubereitung leider genauere Angaben fehlen. Es scheint, daß die Pilze in toto, ohne zerkleinert zu sein, zubereitet wurden; anderenfalls wären die Angaben des Autors über die Menge der genossenen Pilze kaum in dieser Weise möglich. Die Pilzart ist von botanischer Seite als Agaric. muscar. bestimmt, und der trotzdem ausgesprochene Verdacht des Autors, daß es sich um verschiedene giftige Pilze gehandelt habe, erscheint daher nicht genügend begründet. Der besseren Übersicht wegen gebe ich die Beschreibung der Vergiftungsbilder in Form einer Tabelle wieder, die den Vergleich der einzelnen Fälle miteinander erleichtert. Der erste Fall ist von dem Autor nicht selbst beobachtet, da er erst später zugezogen wurde (siehe nebenstehende Tabelle 15).

Betrachten wir die Fälle 1, 2 und 3 genauer, so haben wir deutlich nebeneinander die Symptome einer Muskarinvergiftung (Dyspnoe, Durchfälle, Erbrechen, Pupillenkontraktion, Pulsverlangsamung) und einer zentralen Wirkung (Konvulsionen, Koma, Trismus); und während nach Darreichung von Atropin, — sei es in Form von Tinct. belladonnae, sei es in Form von subkutaner Injektion — die Muskarinsymptome aus dem Vergiftungsbild ausgeschaltet werden, bleiben die übrigen Erscheinungen unbeeinflußt und treten nur um so deutlicher hervor: ein Verlauf, der fast genau dem an unseren Katzen mit frischer Pilzsubstanz erzielten Vergiftungsbilde entspricht. Auffallend erscheint auch der späte Eintritt der Vergiftung, die erst 12 Stunden nach dem Genuß der Pilze sich offenbart, während sonst das baldige Auftreten schwerer gastrischer Symptome während der ersten Stunden, wie bereits erwähnt, als besonderes Charakteristikum der Fliegenpilzvergiftung gegenüber anderen Pilzgiften gilt[2]). Ich glaube diese zeitlichen Unterschiede in der Symptomatologie der Fliegenpilze durch den mehr oder weniger reichlichen Muskaringehalt erklären zu sollen: je mehr Pilze genossen werden, desto mehr werden die Symptome der Muskarinver-

1) Caglieri, Guido, E., „Mustroom poisoning." New-York med. Record. LII. 9. p. 298. August 1897.

2) Übrigens sind auch andere Fliegenpilzvergiftungen mit langsamer Entwicklung der Symptome bekannt: vergl. den auf S. 371 zitierten Fall von Vadrot, in welchem erst „nach Verlauf von vielen Stunden" die Vergiftungssymptome auftraten.

Tabelle 15.

	Dosis	Verlauf	Therapie	Ausgang
1. 8 jähriger Knabe	Etwas mehr als die Hälfte eines mittelgroßen Pilzes	Nach ca. 12 Stdn. Durchfälle, Kurzatmigkeit, Leibschmerzen. Nach ca. 18—24 Stdn. Konvulsionen.	Rizinusöl (gleich erbrochen), Chlorodyne.	Exit. nach 30 Stdn. (i. Krampfanfall).
2. 5 jähriger Knabe	Ebenso.	Nach ca. 12 Stdn. Kurzatmigkeit, Durchfall. Nach ca. 36 Stdn. Erbrech. Konvulsionen; später Pulsbeschleunigung, Koma. Pupillen kontrahiert, reagieren nicht auf Licht, erweitern sich aber später. Die Konvulsionen dauern mehrere Stunden lang.	Rizinusöl (gleich erbrochen). Tinct. belladonnae (stündlich 2 Tr.). Ob auch dieser Fall noch mit Atropininjekt. behandelt wurde, ist nicht genau ersichtlich, aber wahrscheinl.	Exitus nach ca. 50 Stdn.
3. 10 jähriger Knabe	ca. 1/6 eines Pilzes.	Nach ca. 16 Std. Erbrech. Nach ca. 36 Std. Schreckhaftigkeit. Pupillenkontrakt. Atem- u. Pulsbeschleunigg. Nach ca. 40 Stdn. Koma. Pulsverlangsamung. Die Pupillen werden etwas weiter. Nach ca. 55—60 Stdn. Brechanfälle. Harndrang. Nach ca. 72 Stdn. Stupor. Pupillen erweitert, Puls beschleunigt. Cheyne-Stockessches Atmen. Nach ca. 80 Stdn. Trismus. Puls unregelmäß. u schwach.	Rizinusöl (gleich erbrochen), **Atropininjektion** 1,2 mg pro dosi u. schwache Strychnininjektion, abwechselnd jede Stunde. Heiße Breiumschläge auf die Nierengegend, Eisstückchen mit Kognak und Selters.	Exitus nach 80 Stdn.
4. Vater, 38 jähr. Mann	ca. 2 ganze Pilze.	Nach 12 Stdn. Gefühl von Unwohlsein. Nach 24 Stdn. Apathie. Nach 36 Stdn. Stuhldrang, Brechneigung, Stupor. Atem- u Pulsbeschleunig. Pupillen etwas kontrahiert, später erweitert; nach einigen Tagen Urticaria	Rizinusöl (gleich erbrochen). Später **Atropininjektion** (à 1,2 mg) u. Strychnininjektion (à 1,0 mg), abwechselnd alle Stunde.	Erholung nach ca. 3—4 Tag
5. Mutter, 35 jähr. Frau	ca. 1/6 eines Pilzes.	Etwas Durchfall und Erbrechen (am 3. Tag hyster. Anfall).	Ebenso.	Erholung.
6. Kind von 4 Jahren	do.	Am 2. Tage Brechanfall.	Nur Rizinusöl, das gleich erbrochen wird.	Erholung.

giftung sofort alarmierend im Vordergrund der Vergiftung stehen und durch schnelle Entleerung des Magendarmkanals sogar einer weiteren Resorption des Pilztoxins vorbeugen können; bei den eben geschilderten Vergiftungsfällen dagegen ist die genossene Pilzmenge so gering, daß ihr Muskaringehalt keine derartige akute

Wirkung auszulösen vermag; infolgedessen kann das Toxin in aller Ruhe vollständig resorbiert werden und entfaltet nun langsam seine deletäre, narkotische bezw. krampferregende Wirkung.

Jedenfalls wird durch diese Mitteilungen von Caglieri gleichsam experimentell am Menschen bestätigt, was aus meinen Tierversuchen gleichfalls einwandfrei hervorgehen dürfte:

Daß Fliegenpilz- und Muskarinvergiftung nicht identisch sind und daß man die Gefahr einer Fliegenpilzvergiftung nicht durch Atropinbehandlung beseitigen kann, wie das bei der reinen Muskarinvergiftung unbedingt der Fall ist, sondern daß auch beim Menschen nach Ausschaltung der Muskarinwirkung mittelst Atropin eine schwere zentrale Wirkung übrigbleibt, die durchaus dem an Katzen mit Pilztoxin erzeugten Symptomenkomplex gleicht. Diese Symptome der Pilztoxinwirkung haben aber so große Ähnlichkeit mit denen, welche bei Vergiftungen mit anderen Giftpilzen beobachtet werden, daß man zu der Annahme gedrängt wird, daß in zahlreichen anderen Giftpilzen sich ebenfalls dieses Pilztoxin als das die Gefahr bedingende Gift findet.

III. Die Symptomatologie und pathologische Anatomie der Fliegenpilzvergiftung und der forensische Nachweis.

Es sind in der Einleitung bereits die großen Schwierigkeiten betont, die einer exakten Charakterisierung der verschiedenen Pilzvergiftungen und der durch sie bewirkten pathologisch-anatomischen Veränderungen entgegenstehen. Auch durch die sorgfältigen kasuistischen Zusammenstellungen, wie wir sie Boudier-Husemann und Schmiedeberg-Koppe verdanken, sind diese Fragen, wenn auch wesentlich gefördert, so doch keineswegs endgültig geklärt. Es soll daher versucht werden, unter Berücksichtigung der neueren Literatur sowie der eigenen Beobachtungen die bisherigen Angaben über die Symptomatologie insbesondere der Fliegenpilzvergiftung (im Vergleich zu anderen Pilzvergiftungen) und über den pathologisch-anatomischen Nachweis derselben einer kurzen Kritik zu unterwerfen.

1. Die Symptomatologie.

Als Charakteristika der Fliegenpilzvergiftung nennt Boudier [1]): 1. das frühzeitige Auftreten der Symptome (Inkubationszeit: 3 bis 6 Stunden); 2. ein Gefühl von Zusammenziehen der Kehle; 3. entweder Erbrechen, oder — falls dieses ausbleibt — blutige Stuhlentleerung und furibunde Delirien.

1) Boudier-Husemann, l. c. S. 114.

Husemann[1]) weist in seiner Kritik dieser Angaben darauf hin, daß in vielen Fällen von zweifelloser Fliegenschwammvergiftung alle Erscheinungen von seiten des Verdauungstraktus vollständig fehlen; ihm erscheint daher, abgesehen von dem frühzeitigen Auftreten der Erscheinungen, vor allem der Bewußtseinsverlust charakteristisch, so daß er den Fliegenpilz als Repräsentant der „narkotischen Form des Myzetismus" hinstellt, bei welcher jede schmerzhafte Affektion des Unterleibs fehlt.

Bei diesen Angaben haben beide Autoren in erster Linie die Differentialdiagnose gegenüber der Vergiftung mit Agaricus phalloïdes (= Aman. bulbosa) im Auge, deren Anfangssymptome meist erst nach 9—12 Stunden sich entwickeln und ein der Cholera sehr ähnliches Gesamtbild geben. Allerdings konnte Husemann bereits die Behauptung Boudiers, daß bei dieser Vergiftung das Bewußtsein (im Gegensatz zur Fliegenpilzvergiftung) stets bis zum Tode erhalten sei, unter Hinweis auf die von Maschka u. a. mitgeteilten Fälle widerlegen, in denen von Konvulsionen, Tetanus und Trismus berichtet ist[2]).

Diesen Bestrebungen gegenüber, differentialdiagnostisch brauchbare Unterschiede in der Symptomatologie der verschiedenen Pilzvergiftungen aufzufinden und festzulegen, macht Koppe[3]) im Gegenteil — wie bereits in der Einleitung kurz erwähnt wurde, — den Versuch, „durch Widerlegung der die einzelnen Pilzspezies angeblich charakterisierenden Unterschiede in der Wirkung vielmehr die Identität aller Vergiftungen durch Pilze im höchsten Grade wahrscheinlich zu machen". Der Unterschied in der Inkubationszeit kann — wie Koppe sehr richtig hervorhebt, — als charakteristisch nicht gelten, da die Dauer derselben einerseits bei der Fliegenpilzvergiftung oft 6—7 Stunden und mehr (man vergleiche den oben zitierten Fall von Vadrot und die Vergiftungen auf Korsika, sowie die Beobachtung von Paulet[4])) beträgt — in der neuen, oben in extenso mitgeteilten Beobachtung von Caglieri sogar 12 bis 16 Stunden! — während sie andererseits bei Phalloïdesvergiftung in manchen Fällen von erheblich kürzerer Dauer ist. (Maschka, Fall 1 u. 2[5]). — Ebenso wenig ist das Konstriktionsgefühl im Halse charakteristisch für den Fliegenpilz, da es nicht nur bei Amanita

1) Boudier-Husemann, l. c. S. 114, Anm.
2) Dieselben, l. c. S. 106, Anm. 3.
3) Schmiedeberg-Koppe, l. c. S. 96.
4) Boudier-Husemann, l. c. S. 116.
5) Dieselben, l. l. S. 107.

bulbosa (Krombholz) sondern auch bei vielen anderen Pilzvergiftungen beobachtet ist. — Endlich sind auch das Erbrechen, die Durchfälle und die Affektionen des Zentralnervensystems keineswegs für irgendeine besondere Pilzart pathognomonisch.

Ist es somit Koppe gelungen, den strikten Beweis zu führen, daß die bis dahin als wesentlich und durchgreifend geltenden Unterschiede zwischen den durch verschiedene Pilzspezies verursachten Vergiftungen nicht aufrecht erhalten werden können, so hat sich freilich seine Hoffnung auf den „chemischen Nachweis eines und desselben Alkaloids in allen giftigen Pilzen" nicht erfüllt. Aber gegenüber der von Koppe betonten Ähnlichkeit der Vergiftungen mit verschiedenen Pilzarten muß andererseits die Verschiedenartigkeit des Verlaufs von Vergiftungen mit ein- und derselben Pilzspezies besonders auffallen: eine Variabilität der Symptomenkomplexe, die weder durch die Verschiedenartigkeit der Zubereitung, noch durch etwaige mangelhafte Beobachtung genügend erklärt wird. Vergleicht man nur einmal die in dieser Arbeit zitierten bestbeglaubigten Fälle von Fliegenpilzvergiftung miteinander, und nimmt dazu noch die Berichte über die Wirkung der kamtschadalischen Pilze, so ergibt sich für den vorurteilslosen Beurteiler wohl ohne weiteres, daß hier von einem wirklich einheitlichen Vergiftungsbilde schlechterdings nicht mehr die Rede sein kann: gastrointestinale Symptome und Affektionen des Zentralnervensystems, Pupillenerweiterung und Pupillenverengerung, Pulsbeschleunigung und -Verlangsamung usw. usw. wechseln scheinbar so regellos, daß es unmöglich ist, diese so vollständig heterogenen Erscheinungen auf die Wirkung ein- und desselben Giftes zurückzuführen. Trotzdem braucht man deshalb meines Erachtens nicht ohne weiteres (wie es von älteren Autoren geschehen ist) diejenigen Beobachtungen zu beargwöhnen, die in das alte Schema nicht hineinpassen. Man wird vielmehr die Symptome in jedem Falle analysieren müssen — in ähnlicher Weise, wie es oben bei Besprechung der Caglierischen Fälle geschehen ist — um zu einem Verständnis des Vergiftungsbildes zu gelangen.

Wir kennen jetzt zwei heftig wirkende Gifte, die wohl allen Fliegenpilzen gemeinsam sind: wir wissen, daß das Muskarin die Drüsenfunktionen steigert, durch tetanische Kontraktionen des Magen- und Darmkanals Durchfall und Erbrechen hervorruft, anfangs (beim Menschen) Steigerung, später Verlangsamung der Pulsfrequenz bewirkt und zu einer beim Menschen allerdings weniger prompt wie bei der Katze eintretenden Pupillenverengerung führt, daß dagegen ihm irgendwelche zentralen Wirkungen nicht zukommen; wir wissen

jetzt ferner, daß dem Pilztoxin lediglich zentrale Wirkungen zukommen, die bei der Katze — je nach Größe der Dosis — als Reflexsteigerung, Gleichgewichtsstörung, Steigerung des Bewegungstriebes, schwere Trunkenheit und klonische (bezw. tetanische) Krämpfe auftreten, während ihm jede Wirkung auf den Verdauungstraktus, auf die Pulsfrequenz und auf die Pupille fehlt. — Endlich ist die „atropinartige Base" noch zu nennen, deren gelegentliches Vorkommen in den Fliegenpilzen, wie bereits betont, nicht wohl bezweifelt werden kann, wenn sie auch in den von uns verarbeiteten Pilzen nicht vorhanden war. — Diese zwei bezw. drei wirksamen Bestandteile bilden offenbar die Faktoren, aus denen das klinische Bild der Fliegenpilzvergiftung sich zusammensetzen kann; und da je nach dem Überwiegen des einen oder des anderen Faktors — sei es infolge verschiedener Herkunft, verschiedenen Alters oder verschiedener Zubereitung der Pilze — das Endprodukt, nämlich das Vergiftungsbild selbst, ein verschiedenes sein muß, so dürften dadurch auch die scheinbaren Widersprüche in der Symptomatologie der Fliegenpilzvergiftung hinreichend erklärt sein.

Das Muskarin ist bis jetzt außer in den Fliegenpilzen noch im Boletus luridus (Boehm) und in Amanita pantherina (Inoko) gefunden, wenn auch nur in verhältnismäßig geringen Mengen. Da ferner in einigen Berichten über Vergiftung mit Amanita phalloïdes und Russula-Arten Pupillenverengerung und Sehstörungen ausdrücklich erwähnt sind [1]), so scheint es nicht unmöglich, daß auch in diesen Pilzarten gelegentlich das Muskarin selbst oder muskarinähnliche Substanzen sich finden.

Eine Untersuchung anderer Pilzarten auf unser Pilztoxin hat bis jetzt natürlich noch nicht stattgefunden, es läßt sich daher vorläufig nur die — allerdings im Hinblick auf die vorliegende Kasuistik nicht ganz unbegründete — Vermutung aussprechen, daß es keineswegs auf den Fliegenpilz beschränkt ist. Es muß hier genügen, auf die neuere Literatur über Phalloïdesvergiftung [2]), insbesondere auf den Fall 7 bei Schärer hinzuweisen, in welchem u. a. Schwindelgefühle, heitere Erregung mit nachfolgendem Stupor,

1) Michel, De l'empoisonnement par les champignons. Gaz. hebdomad. de médicine. 42. 1876. p. 657. Zitiert nach Sahli, Mitteil. d. Berner Naturf. Gesellsch. 1885. S. 103 (vgl. ibid. S. 93 u. 97).

2) Mitteil. d. Berner Naturforsch. Gesellsch. 1885. „Beiträge zur Kenntnis der Schwammvergiftung" von Studer, Sahli und Schärer. — Thiemich, „Pathologie der Pilzvergiftung." D. med. Wochenschr. 1898. — Hegi, „Pilzvergiftungen. D. Archiv f. klin. Medizin. 1900.

Zuckungen um den Mund, schnellende Bewegungen mit dem Kopfe, Kontrakturen bezw. klonische Konvulsionen der Extremitäten bestanden. —

Das Pilzatropin endlich soll nach Kobert[1]) auch in der Russula emetica vorkommen,

Es liegt demnach der Schluß nahe, daß ebenso wie die Fliegenpilzvergiftung auch die übrigen Intoxikationen mit giftigen Schwämmen auf einer kombinierten Wirkung verschiedener Pilzgifte beruhen und daß die Unterschiede der Giftwirkung daher mehr quantitativer als qualitativer Art sind. Da aber das durch seine typischen Wirkungen so wohl charakterisierte Muskarin, so weit bis jetzt bekannt, in keiner andern Pilzart so regelmäßig sich findet wie im Fliegenpilz, so wird man immerhin in allen Fällen von Pilzvergiftung, in welchen die Muskarinsymptome (insbesondere Pupillenverengerung und Pulsverlangsamung) im Vordergrunde des Krankheitsbildes stehen, mit großer Wahrscheinlichkeit den Fliegenpilz als Ursache ansehen dürfen, während freilich das Fehlen derartiger Symptome deshalb an sich die Möglichkeit nicht ausschließt, daß es sich trotzdem um Fliegenpilzvergiftung handelt. Den auf das Pilztoxin zurückzuführenden Symptomen kann eine ähnliche differential-diagnostische Bedeutung für die vorliegende Pilzspezies nach den obigen Ausführungen natürlich nicht zukommen.

Bezüglich der Therapie der Fliegenpilzvergiftung ist vorläufig an den bisherigen Grundsätzen festzuhalten mit der Einschränkung, daß Atropininjektionen selbstverständlich nur dann und nur so weit Erfolg haben, wie die Muskarinsymptome hervortreten. Die Wirkung des Pilztoxins wird, wie unsere Versuche zeigten, durch Atropin in keiner Weise beeinflußt. Leider reichte das uns zu Gebote stehende Material zu weiteren therapeutischen Versuchen nicht aus.

2. Die pathologische Anatomie.

Der Sektionsbefund nach Fliegenpilzvergiftung ist nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren weder bei Tieren (Krombholz) noch beim Menschen (Boudier[2]), Husemann[3]), Koppe[4]), Schauenstein[5]), v. Boeck[6]), Casper-Liman[7]), Lewin[8]), Kunkel[9]) besonders charakteristisch. Es finden sich

1) Petersburger mediz. Wochenschr. 1891. S. 464.

2) L. c. S. 126. 3) L. c. S. 126, Anm. 4) Koppe, l. c. S. 81.

5) Schauenstein, „Vergiftungen". In Maschkas Handb. der gerichtl. Med. 1882. Bd. II. S. 716. 6) Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. XV. S. 610.

7) Casper-Liman, Gerichtl. Medizin. Bd. II. 1882. S. 566.

8) Lewin, Toxikologie. 1897. S. 410.

9) Kunkel, Toxikologie. 1901. S. 1050.

indessen — offenbar infolge eines Mißverständnisses — auch einige gegenteilige Angaben in der Literatur, die dringend der Aufklärung bedürfen.

v. Boeck sagt nämlich (l. c.), nachdem er eben vorher angegeben hat, daß „die Befunde, welche sich bei den Eröffnungen von Leichen an Fliegenschwammvergiftung gestorbener ergeben, ganz und gar nicht charakteristisch“ seien: „es scheint jedoch aus den Untersuchungen von Maschka und Husemann hervorzugehen, daß eine Verfettung verschiedener Organe unter dem Einflusse der Giftschwämme überhaupt und des Fliegenschwammes insbesondere Platz greift. Maschka fand nämlich bei der Sektion mehrerer Menschen, welche im Sept. 1854 in Prag und dessen Vorstädten an Pilzvergiftung (wahrscheinlich Amanita phalloïdes seu venenosa) gestorben waren, zahlreiche Ecchymosen auf der Pleura pulmonalis und costalis von Hirsekorngröße bis Thalergröße. Ebensolche Blutungen fand er in der Leber, in der Lunge, in den Magenwandungen, in der Milz, in den Nieren. Husemann urgiert die Bildung einer Fettleber bei Pilzvergiftungen ganz besonders.“

Demgegenüber ist unter Hinweis auf die beiden Originalarbeiten [1]) festzustellen:

1. Maschkas Angaben gründen sich ausschließlich auf 7 Vergiftungen mit Amanita bulbosa alba = Agaricus bulbosus vernus, der weißen Varietät von Amanita venenosa seu Agaricus phalloïdes. In der kritischen Besprechung dieser Fälle weist Maschka darauf hin, daß Krombholz [2]) als Obduktionsbefund nach Fliegenschwammvergiftung beim Menschen weder Ecchymosen, noch Blutaustretungen erwähnt. Wenn also Maschka die Blutunterlaufungen und Ecchymosen als charakteristischen Sektionsbefund bei der Schwammvergiftung hinstellt, so kann das selbstverständlich nur für die Phalloïdesvergiftung gelten; weder die von Maschka zitierten Krombholzschen Sektionsbefunde an Tieren, die „mit Schwämmen verschiedenster Gattung“ vergiftet wurden, noch der eine von Maschka selbst bei einem mit Fliegenschwamm vergifteten Kaninchen erhobene und gerade hier wenig charakteristische Befund berechtigen dazu, die Charakteristika der Phalloïdesvergiftung ohne weiteres auf die Fliegenschwammvergiftung zu übertragen.

2. Husemann [3]) sagt in seiner Kritik der Boudierschen An-

---

1) Maschka, „Einiges über die Vergiftung mit Schwämmen.“ Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilkunde. Prag 1855. Bd. II. S. 137. — Boudier-Husemann, l. c. 2) Krombholz, l. c. 2. Heft. S. 11.
3) Husemann, l. c. S. 109.

gaben über den Sektionsbefund bei Phalloïdesvergiftung unter Hinweis auf die Maschkaschen Fälle: „Endlich kann ich nicht umhin, auf die Fettdegeneration der Leber in den Fällen 3, 4 und 5 von Maschka hinzuweisen, die als Folge der Pilzvergiftung um so mehr anzusehen ist, da die betreffenden Individuen Kinder, also wohl keine Alkoholkonsumenten waren"; und ferner am Schluß der in extenso mitgeteilten Maschkaschen Fälle[1]): „Die Leber ließ in allen Fällen sowohl in ihrem serösen Überzuge als auch in ihrer Substanz zahlreiche, in der Umgebung scharf geschiedene Ecchymosen von dunkelbrauner Farbe und der verschiedensten Größe wahrnehmen. Da überdies im 3., 4. und 5. Falle die Substanz der Leber fettig entartet war, so erhielt dieselbe durch die zahlreichen Blutaustretungen ein eigentümliches, gleichsam getigertes Aussehen." — — Alle diese Angaben beziehen sich in unzweideutiger Weise nur auf Vergiftungen mit Agaric. phalloïdes seu Amanita bulbosa.

3. In der Kritik der Boudierschen Angaben über den Sektionsbefund nach Fliegenpilzvergiftung beim Menschen sagt Husemann[2]):

„Es hielt schwer, ein Beispiel für den anatomischen Befund bei der Fliegenpilzvergiftung zu finden. Noch am besten konstatiert ist die Todesursache in einem von Krombholz mitgeteilten Falle — — hier waren Haut, Conjunctiva, Hirn, Rückenmark, Lungen, Leber, Nieren und Nebennieren blutreich" usw. — da aber in diesem Falle nur eine wässrige Abkochung, nicht die Fliegenpilze in Substanz, genossen waren, so führt Husemann weiter als einzigen ihm einwandfrei erscheinenden Fall von wirklicher Fliegenpilzvergiftung die von Wolff[3]) mitgeteilte Krankengeschichte nebst Sektionsbericht an; letzterer lautet bezüglich der fraglichen Punke wörtlich: „Das Parenchym der Lunge enthielt mehrere Tuberkeln und war stellenweise lederartig verhärtet, Blutüberfüllung oder Entzündung ließ sich übrigens nirgends in ihr wahrnehmen." — „An den dicken Gedärmen, Leber, Milz, Pankreas, sowie an den extra Peritoneum gelagerten Eingeweiden ließ sich nicht die geringste Abnormität entdecken." — —

4. Trotz genauer Durchsicht der Boudier-Husemannschen Arbeit habe ich nirgends einen Beleg für die v. Boecksche Behauptung finden können, aus denen hervorgehen könnte, daß „eine Verfettung verschiedener Organe unter dem Einflusse der Giftschwämme überhaupt und des Fliegenschwammes insbesondere Platz-

1) Husemann, l. c. S. 112. 2) Ebenda. S. 126.
3) Rusts Magazin. Bd. XXXVI. Heft 1. S. 75.

greife" oder daß Husemann „die Bildung einer Fettleber bei Pilzvergiftungen ganz besonders urgiere".

v. Boeck hat also offenbar irrtümlich zitiert, indem er die Angaben von Maschka und Husemann, die nur auf Agaric. phalloïdes Bezug haben, nicht nur auf „die Giftschwämme überhaupt" verallgemeinert, sondern sogar für den „Fliegenschwamm insbesondere" in Anspruch nimmt. —

Dieser Irrtum v. Boecks ist aber nicht ohne Folgen geblieben. Dr. Robert Müller in Braunschweig hat später unter dem Titel: „Über die Ähnlichkeit des Sektionsbefundes bei Phosphor- und Fliegenschwammvergiftung" [1]) das Sektionsprotokoll von einer Person veröffentlicht, die im Verdacht stand, sich mit Fliegenschwamm vergiftet zu haben, bei der aber die Sachverständigen auf Grund des Sektionsbefundes (Ikterus, Ecchymosen, Verfettung von Leber, Nieren und Herz, Veränderungen auf der Magenschleimhaut) sich für die Annahme einer Phosphorvergiftung aussprachen. — Ohne mich auf eine Kritik des betreffenden Falles selbst einzulassen — bei welchem übrigens die Diagnose des fraglichen Giftpilzes nur auf die Angaben eines 9 jährigen Jungen sich gründet — kommt es mir hier nur darauf an, klar zu legen, daß Müller sich offenbar in der Hauptsache auf die oben zitierten irrtümlichen Angaben v. Boecks stützt. Liman [2]), den Müller außerdem zitiert, sagt ausdrücklich (bei Besprechung der Pilzvergiftung ganz im allgemeinen): „Sektionsberichte sind noch in zu geringer Anzahl vorliegend, um diagnostische Schlüsse zu rechtfertigen. Man fand Magendarmentzündung, eine dunkle Farbe des sehr flüssigen Blutes, womit das rechte Herz strotzend gefüllt war, und Hyperämie der Lungen"; und bei Schauenstein, der gleichfalls als Beleg angeführt wird, heißt es an der zitierten Stelle [3]), an welcher ausschließlich von Fliegenschwammvergiftung die Rede ist: „Die Leichenerscheinungen bieten nichts Charakteristisches; in den meisten Fällen wurde rasch eintretende und stark entwickelte Leichenstarre beobachtet. Das Blut ist flüssig, dunkel- oder kirschrot, Hyperämie des Gehirns, der Leber und Nieren; der Verdauungskanal bot nichts Abnormes." — Villarets Handbuch, in welchem 2 Fälle erwähnt sein sollen, „bei denen ebenfalls Verfettung von Leber, Herz und Nieren, und Blutungen — ganz wie bei Phosphorvergiftung — beobachtet wurden", war mir leider

1) Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Mediz. Neue Folge. 1890. Bd. LIII. S. 66.

2) Casper-Liman, Gerichtl. Medizin. 1882. Bd. II. S. 566.

3) Schauenstein, „Vergiftungen in gerichtsärztlicher Beziehung." Maschkas Handb. d. gerichtl. Med. 1882. Bd. II. S. 716.

nicht zugänglich. Vermutlich handelt es sich aber in diesen Fällen ebenfalls um Phalloïdesvergiftung[1]). —

Es lag mir daran, durch den Hinweis auf den Wortlaut der irrtümlich zitierten Autoren die Behauptung von der Ähnlichkeit des Sektionsbefundes bei Phosphor- und Fliegenschwammvergiftung dahin richtig zu stellen, daß bisher nirgends einwandfreie Sektionsbefunde von Fliegenschwammvergiftungen vorliegen, die eine derartige Behauptung rechtfertigen könnten. Eine solche Klarstellung schien mir um so mehr gerechtfertigt, als diese Behauptung bereits von verschiedenen Lehrbüchern übernommen ist: so von Kobert[2]), (der übrigens gleich den Verdacht ausspricht, daß es sich um Verwechslung mit einem phallinhaltigen Pilze handle), ferner von v. Jacksch[3]) und von Roth und Leppmann[4]).

Für den Sektionsbefund bei Vergiftungen mit Agaricus phalloïdes dagegen haben die neueren Berichte die Angaben von Maschka und Husemann voll und ganz bestätigt, so daß hier allerdings eine auffallende Ähnlichkeit mit den durch die Phosphorvergiftung bewirkten Organveränderungen besteht, die in foro gelegentlich — wenn alle sonstigen Anhaltspunkte fehlen — sehr wohl einmal zu einem „non liquet“ führen kann.

Natürlich wurde auch bei unseren Tierversuchen dem Sektionsbefunde besondere Aufmerksamkeit gewidmet und die Organuntersuchung nicht nur makroskopisch, sondern meist auch mikroskopisch durchgeführt. Es hatte die Frage nach dem Vorhandensein von ausgeprägten fettigen Degenerationen für mich ein besonderes Interesse, weniger wegen der Möglichkeit einer Verwechslung mit Phosphorvergiftung, als wegen etwa nachzuweisender Ähnlichkeit mit den durch Agaricus phalloïdes verursachten Organveränderungen. Falls nämlich die ausgesprochene Vermutung richtig ist, daß unser Pilztoxin auch im Agaricus phalloïdes sich findet und gegenüber dem Phallin, das — soviel bis jetzt bekannt — vom Magendarmkanal aus ohne Wirkung bleibt — vielleicht das eigentliche wirksame Prinzip desselben darstellt, so würde man zum mindesten bei reiner Pilztoxinvergiftung ähnliche Organveränderungen erwarten

1) Anmerkung bei der Korrektur: Wie ich mich inzwischen überzeugt habe, ist die oben ausgesprochene Vermutung richtig; in beiden von Villaret angegebenen Sektionsbefunden handelt es sich um Vergiftung mit Amanita phalloides. Über Fliegenpilzvergiftung fehlen derartige Angaben auch dort vollständig.

2) Kobert, Lehrb. der Intoxikationen. 1893. S. 691.

3) v. Jacksch, „Vergiftungen.“ Nothnagels Handb. Bd. I. S. 552.

4) Schlockow (Roth-Leppmann), „Der Kreisarzt“. Bd. II. S. 113.

dürfen, wie bei der Phalloïdes- bezw. bei der Phosphorvergiftung. Es wäre mir also in diesem Sinne die Ähnlichkeit des Sektionsbefundes bei Phosphor- und Fliegenschwammvergiftung sehr willkommen gewesen, indessen hat sich diese Ähnlichkeit auch in unseren Tierversuchen nicht bestätigt. Freilich bilden die Katzen für diese Fragen kein besonders geeignetes Versuchsmaterial, einmal deshalb, weil bei ihnen schon normalerweise Verfettungen (wenn auch meist nur mikroskopisch nachweisbar) in Leber und Nieren vorkommen, und zweitens, weil wir die Dosierung des Pilztoxins noch nicht genügend beherrschten, um eine protrahierte Vergiftung mit demselben zu erzielen.

Ich lasse als Beispiel ein Sektionsprotokoll in kurzem Auszug folgen:

Protokoll zum Versuch 8: Vergiftung mit 75 g frischen Pilzen; nach $1^{1}/_{2}$ Stunden Atropininjektion. Exitus nach zirka 12 Stunden.

Makroskopisch: Totenstarre (noch am 2. Tage post mortem sehr ausgeprägt), Pupillen weit. Lungen hellrot, mäßig blutreich. Herz: linker Ventrikel fest kontrahiert, rechter Ventrikel und Vorhöfe ganz schlaff. Hyperämie von Leber und Nieren, bei letzteren besonders an der Grenze von Mark und Rinde. Dünndarm in ganzer Ausdehnung fest kontrahiert, gerieft, außer reichlichen Darmparasiten nur glasigen Schleim enthaltend; Darmschleimhaut blaß, Dickdarm von stinkendem Gas aufgetrieben, mit wenig breiigem, nur teilweise etwas blutig gefärbtem Kot gefüllt; in der Schleimhaut einige wenige punktförmige Blutungen. Blase kontrahiert, leer. Mesenterialgefäße mit dunkelkirschrotem, flüssigem Blut prall gefüllt. — Hirnhäute und Hirnsubstanz blaß und blutleer.

Mikroskopisch: in der Leber mäßige zentrale Fettinfiltration (Sudanfärbung) und Hyperämie; in der Niere Fettinfiltration der gewundenen Kanälchen (Sudan), Vakuolenbildung in der Rinde (Kunstprodukt?) und Quellung der Epithelzellen. — Die Fettinfiltrationen finden sich aber auch an den Kontrollpräparaten von einem normalen (Erstickungs-)Tier.

Ähnlich war der Befund in fast allen Fällen, in welchen frische Pilze bezw. der Preßsaft derselben, trockne Pilze in Substanz oder in wässrigem Auszug, oder das als Ausgangsmaterial benutzte Rohextrakt per os, bezw. die daraus hergestellte Rohmuskarinlösung per os oder subkutan gegeben waren; meist fand sich daneben noch Schwellung der Peyerschen Plaques und hochgradiges Lungenemphysem. In einem Falle wurde eine frische Invagination des Dickdarms einschließlich des Coecums in das Rektum gefunden — ein Beweis für die Heftigkeit der Peristaltik.

Um auch dem Einwand zu begegnen, daß die Vergiftung in diesen Fällen zu schnell verlaufen sei, als daß Organdegenerationen sich hätten ausbilden können, wurde endlich durch wiederholte Injektionen kleiner Muskarinmengen eine protrahierte Muskarinvergiftung erzeugt, doch war auch in diesem Falle der Sektionsbefund ganz negativ, wie ein kurzer Auszug des Versuchsprotokolls zeigt:

Versuch 26. Katze 2510 g.

12. Aug.	6 h. 50 abends	0,5 ccm Rohmusk.-Lös.	(entspr. 0,5	mg Reinmusk.)
13. „	10 „ 50 vorm.	0,25 „ „	„ 0,25	„ „
13. „	7 „ 30 abends	0,25 „ „	„ 0,25	„ „
14. „	10 „ 42 vorm.	0,25 „ „	„ 0,25	„ „
14. „	8 „ abends	0,25 „ „	„ 0,25	„ „
15. Aug.	9 h. 45 Exit.	Sa. 1,5 ccm Rohmusk.-Lös.	(entspr. 1,5	mg Reinmusk.)

Der Exitus erfolgte also 63 Stunden nach der ersten Injektion. — Die' Vergiftungserscheinungen selbst boten nichts Besonderes, auffallend war nur, daß sich keine Pupillenverengerung einstellte und der Herzschlag zeitweilig sogar erheblich beschleunigt war (232 pro Minute gegenüber 174 bei Beginn des Versuchs) — erst in den letzten Stunden tritt eine Pulsverlangsamung bis auf 80 pro Minute ein.

Sektionsbefund (5 Stunden post mortem): Totenstarre, Pupillen weit. Lunge: hellziegelrot, nicht gebläht! keine Herde, keine Ecchymosen. Herz: linker Ventrikel kontrahiert, rechter Ventrikel schlaff und leer. — Leber gleichmäßig dunkelbraun, mäßig blutreich. Linke Niere kleiner als die rechte; bei beiden Nieren das Mark dunkelblutrot. Magen kontrahiert, Schleimhaut stark gefaltet, blaß. Inhalt: wenig dunkelbraune, schleimige Flüssigkeit. Dünndarm teils fest kontrahiert, teils gebläht, enthält (außer Parasiten) nur dunkelbraunen Schleim. Dickdarm: enthält nur wenig geformten Kot, Schleimhaut im unteren Teil leicht entzündlich gerötet. — Blase schlaff, enthält aber nur wenige Tropfen Harn. —

Bei den Vergiftungen mit muskarinfreier, nur Pilztoxin enthaltender Pilzsubstanz bestand ebenfalls Hyperämie von Leber und Nieren, dagegen gar keine Darmveränderungen und kein Lungenemphysem. Die Blase war nicht kontrahiert. In einem Falle gelang es, in dem mittelst Pravazspritze post mortem entnommenen Harn Eiweiß nachzuweisen. — Mikroskopisch fanden sich keinerlei charakteristische Veränderungen.

Die mikroskopischen Organuntersuchungen habe ich im hiesigen Pathologischen Institut ausgeführt und spreche Herrn Professor Aschoff für die Überlassung des Arbeitsplatzes, für sein Interesse

und die freundliche Durchsicht meiner Präparate auch an dieser Stelle meinen Dank aus.

3. Der forensische Nachweis.

Der Gebrauch des Fliegenschwammes als Berauschungsmittel bei den Kamtschadalen steht, nach den übereinstimmenden Berichten der Autoren (Steller, Langsdorf, Ermann[1]), außer allem Zweifel, ebenso darf es als gesichert gelten, daß das berauschende Gift der kamtschadalischen Pilze mit dem Harn ausgeschieden wird, denn ausdrücklich wird überall hervorgehoben, daß der Urin der Berauschten dieselbe Wirkung wie der Pilz selbst hat: „Die sich aber aus Armut keinen (Fliegenschwamm) anschaffen können, fangen den Urin von den Besoffenen auf und trinken ihn aus, werden davon ebenso rasend und noch toller und wirkt der Urin bis auf den 4. und 5. Mann". (Steller[1]).

Nach der Entdeckung des Muskarins lag es nahe, diese Angaben über die Ausscheidung des Fliegenpilzgiftes durch den Harn ohne weiteres auf das Muskarin zu übertragen (Maschka[2]), v. Boeck[3]) und darauf — rein theoretisch — eine Methode des Nachweises für forensische Fälle zu gründen. Schmiedeberg und Koppe erwähnen allerdings in ihrer bekannten Monographie nichts über die Ausscheidung des Muskarins, wie ich denn überhaupt in der mir zugänglichen Literatur nirgends irgendwelche Angaben darüber habe finden können, daß jemals der Nachweis des Muskarins im Harn praktisch ausgeführt sei.

Die Angaben über zweckmäßige Isolierung des Muskarins aus dem Harn und die Methode des physiologischen Nachweises für forensische Fälle lautet ziemlich übereinstimmend:

v. Boeck (l. c. S. 615) sagt über den physiologischen Nachweis: „In manchen Fällen wird der gewöhnliche unveränderte Harn, direkt auf das Froschherz appliziert, hinreichen, dieses sofort zum Stillstand in Diastole zu bringen; sicherer würde das durch den eingeengten Harn erzielt werden. — — Der so erzielte Herzstillstand wird sich dadurch als nicht auf Lähmung beruhend erweisen, daß das Herz auf mechanischen oder elektrischen Reiz mehrere rhythmische Kontraktionen macht und durch kleine Atropinmengen zum Pulsieren gebracht werden kann."

Maschka (l. c. S. 719), der ebenfalls den Harn als wichtiges Untersuchungsobjekt betrachtet, empfiehlt denselben einzudunsten,

1) Quellenmäßige Darstellung bei Boudier-Husemann, l. c.
2) L. c. S. 719. 3) L. c. S. 614.

mit absolutem Alkohol auszuziehen, den Rückstand dieses Extraktes mit Wasser aufzunehmen und damit den physiologischen Versuch in der von v. Boeck angegebenen Weise anzustellen.

Dasselbe Verfahren wird von Müller (l. c.) empfohlen.

Als ich diese Angaben experimentell nachprüfen wollte, machte ich zunächst in allen Fällen von Muskarinvergiftung bezw. von Vergiftung mit muskarinhaltiger Pilzsubstanz dieselbe Beobachtung, von der bereits Schmiedeberg und Koppe[1]) berichten: daß nämlich nur im Beginn der Vergiftung eine Harnentleerung erfolgt (meist eine der allerersten Wirkungen, so daß in diesem Harn sicher noch kein Muskarin erwartet werden kann), offenbar infolge krampfhafter Kontraktion der Blase, die bei der Sektion stets in fest kontrahiertem Zustande „als kleiner fester Körper mit rauher Oberfläche und ohne Lumen“ gefunden wurde. Ich mußte daher einen Fall wählen, in welchem diese Muskarinwirkung durch Atropin kompensiert war und benutzte daher den Harn (und Speichel) der Katze Nr. 12[2]), die 16 mg Muskarin. pur. (in Form von 8 ccm Rohmuskarinlösung) subkutan erhalten hatte. Bei einer so großen Dosis durfte man um so mehr auf ein unzweideutiges Ergebnis hoffen. Da das Atropin, wie experimentell bewiesen ist[1]), ebenfalls in den Harn übergeht, so wurde auf vorherige Entfernung desselben natürlich besonders Bedacht genommen.

Der während der zweiten halben Stunde nach der ersten Muskarininjektion (der inzwischen zwei weitere gefolgt waren) aufgefangene Speichel blieb auch nach dem Ausschütteln mit Äther ohne jede Wirkung auf das Froschherz (R. esculenta; Injektion von je 0,5 ccm Speichel). Im Speichel war also sicher kein Muskarin enthalten.

Im Harn dagegen schien tatsächlich Muskarin in nicht unerheblichen Mengen vorhanden zu sein, da bei unserer Untersuchung (Versuch 27), die sogleich ausführlich besprochen werden soll, eine prompte muskarinartige Wirkung des Harns bezw. der aus demselben dargestellten Lösung auf das Froschherz hervortrat, so daß wir zunächst keinen Anstand nahmen, den Muskarinnachweis für vollkommen gelungen anzusehen, wenn freilich doch auffallen mußte, daß auch der 7 Tage nach dem Versuch entnommene Harn noch muskarinartige Wirkung zeigte. Als aber das Experimentum crucis gemacht werden sollte, indem die verschiedenen, anscheinend muskarinhaltigen Harne vereinigt und nach nochmaliger Ätheraus-

1) L. c. S. 58. 2) Vergl. S. 416, Versuch 12.



schüttelung einer Katze subkutan injiziert wurden (Versuch 28) blieb — abgesehen von einigem Speichelfluß — fast jede Wirkung aus, obgleich der vermeintliche Reinmuskaringehalt der injizierten Lösung nach unserer approximativen quantitativen Bestimmung ca. 7 mg betragen sollte. — Ich lasse die Versuchsprotokolle folgen:

Versuch 27.

(Harnuntersuchungen zu Versuch 12[1]).

Übersicht über den zeitlichen Verlauf der Injektionen und der Harnentnahmen:

7. Juli. 4 h. 35 m. Beginn des Versuchs: Atropininjektion (0,5 mg).

4 h. 55 m. Erster Harn: 11,3 ccm.

4 h. 14 m. Erste Muskarininjektion. Dabei spontane Entleerung von Harn, der verloren ging.

4 h. 40 m. Zweite Muskarininjektion. Harnentleerung.

5 h. 21 m. Dritte Muskarininjektion. Harnentleerung. Zweiter Harn: 84 ccm (inkl. Spülwasser).

6 h. 17 m. Zweite Atropininjektion (0,5 mg).

6 h. 35 m. Vierte Muskarininjektion.

8. Juli.	Dritter	Harn:	80 ccm	(mit etwas Kot verunreinigt).
9. „	Vierter	„	40 „	unverdünnt und rein.
11. „	Fünfter	„	30 „	
13. „	Sechster	„	34 „	
14. „	Siebenter	„	97 „	

Harn I: kommt für den Muskarinnachweis nicht in Betracht; er hätte höchstens etwas Atropin enthalten können, das sich aber nicht nachweisen ließ.

Die übrigen Harne wurden alle gleichmäßig in folgender Weise verarbeitet: Sie wurden filtriert, neutralisiert, auf dem Wasserbade eingeengt, mit einigen Tropfen Na_2CO_3-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther wiederholt ausgeschüttelt.

Die vereinigten Ätherauszüge wurden eingedunstet, der Rückstand mit wenig schwefelsäurehaltigem Wasser aufgenommen und am Katzenauge geprüft: diese Prüfung war in allen Fällen negativ.

Der vom Äther getrennte Harn wurde wieder neutralisiert und im Wasserbade vom Äther befreit: Lösung a. Nachdem mit dieser Lösung ein- oder mehrere Froschversuche angestellt sind, wird sie, um die Harnsalze zu entfernen, im Wasserbad unter Zusatz von 1—2 Teelöffeln reinem Sand zur Trockne gebracht, im Exsikkator nachgetrocknet, mit absolutem Alkohol wiederholt extrahiert, der Alkoholauszug eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und bis zur völligen Entfernung des Alkohols erwärmt: Lösung b.

1) Vergl. S. 416.

So erhielten wir von jedem Harn zwei Lösungen, a und b, deren letztere im Gegensatz zur ersteren von den Harnsalzen befreit war; auf eine Eliminierung des Harnstoffes konnte verzichtet werden, da derselbe — wie wir uns überzeugt hatten — die Muskarinwirkung nicht beeinträchtigt.

Harn II:

Lösung a) 3,0 ccm; davon 0,5 ccm bei R. escul. (34 g): Absoluter Stillstand nach ca. 6 Stunden.

Lösung b) 3,0 ccm; davon 0,5 ccm bei R. escul. (40 g): Maximale Verlangsamung nach 5 Minuten (2—4 Schläge pro Minute), am nächsten Morgen absoluter Stillstand (nach ca. 12 Stunden), durch Atropin sofort aufgehoben.

Berechnung:

0,5 ccm Lösung b entspricht scheinbar ca. 0,05 mg Muscar. pur.
3,0 „ „ „ also entsprechend „ 0,3 „ „ „

Dieser Wert muß (nach S. 396) verdoppelt werden, dann ergibt sich:
Harn II enthält anscheinend 0,6 mg Muscarin. pur.

Harn III:

Lösung a) 5,0 ccm; davon 0,125 ccm bei R. escul. (30 g): Absoluter Stillstand nach ca. 2 Stunden, nach $^1/_2$ stündiger Dauer durch Atropin aufgehoben.

Lösung b) 5,0 ccm; davon 0,125 ccm bei R. escul. (24 g): Absoluter Stillstand nach 1 Stunde 10 Minuten; nach $2^1/_2$ stündiger Dauer durch Atropin aufgehoben.

Kleinere Gaben bleiben ohne Wirkung.

Berechnung:

0,125 ccm Lösung b entspricht scheinbar ca. 0,05 mg Muscar. pur.
5,0 „ „ „ „ „ „ 2,0 „ „

Nach Verdoppelung dieses Wertes (vgl. S. 396) ergibt sich:
Harn III enthält anscheinend 4,0 mg Muscar. pur.

Harn IV: Lösung a) 5,0 ccm; davon 0,2 ccm bei R. escul. (30 g): Absoluter Stillstand nach 2 Stunden. Auf mechanische Reizung einige schwache Kontraktionen; nach 12 Minuten Dauer durch Atropin aufgehoben.

Lösung b) 5,0 ccm; davon 0,2 ccm fast ohne jede Wirkung. (Verlangsamung von 12 auf 9 Schläge pro $^1/_4$ Minute innerhalb 45 Minuten.) Davon 0,5 ccm bei R. escul. (35 g): Absoluter Stillstand nach $1^1/_2$ Stunden; nach 2 stündiger Dauer durch Atropin aufgehoben.

Berechnung:

0,5 ccm Lösung b entsprechen scheinbar ca. 0,05 mg Muscar. pur.
also 5,0 „ „ „ „ „ „ 0,5 „ „ „

Nach Verdoppelung dieses Wertes (vgl. S. 396) ergibt sich:
Harn IV enthält anscheinend 1,0 mg Muscar. pur.

Harn V:

Lösung a) 15,0 ccm; davon genügen 0,5 ccm, um binnen 1 Stunde den Ventrikel zum absoluten Stillstand zu bringen, während der Vorhof noch 6 Kontraktionen pro $^1/_4$ Minute macht und erst 6 Stunden später

zum absoluten Stillstand kommt. — Mechanische Reizung löst vereinzelte Vorhofskontraktionen, Atropin regelrechte Kontraktionen des ganzen Herzens aus.

Lösung b) 3,0 ccm; davon 0,25 ccm ohne Wirkung (entspricht 1,25 ccm Lösung a); davon 0,5 ccm bei R. escul. (40 g): absoluter Stillstand nach 2 Stunden, nach $1^1/_2$ stündiger Dauer durch Atropin aufgehoben.

Berechnung:

0,5 ccm Lösung b entsprechen scheinbar ca. 0,05 mg Muscar. pur.
3,0 = = = = = = 0,3 = = =

Nach Verdoppelung dieses Wertes (vgl. S. 396) ergibt sich:

Harn V enthält anscheinend 0,6 mg Muscar. pur.

Harn VI:

Lösung a) 17,0 ccm; davon 0,5 ccm; bei R. escul. (40 g) Verlangsamung von 50 auf 4 Schläge pro Minute (in $1^1/_2$ Stunden).

Lösung b) 4,0 ccm; davon 0,25 ccm bei R. escul. (37 g) Verlangsamung von 66 auf 16 Schläge pro Minute (in $1^1/_2$ Stunden); davon 0,5 ccm bei R. escul. (35 g) absolut. Stillstand nach 1 Stunde 20 Minuten, nach halbstündiger Dauer durch Atropin aufgehoben.

Berechnung:

0,5 ccm Lösung b entspricht scheinbar ca. 0,05 mg Muscar. pur.
4,0 = = = = = = 0,4 = = =

Nach Verdoppelung dieses Wertes (vgl. S. 396) ergibt sich:

Harn VI enthält anscheinend 0,8 mg Muscar. pur.

Harn VII:

Lösung a) 25,0 ccm; davon 0,5 ccm bei R. escul. (25 g) Verlangsamung von 76 auf 18 Schläge in $2^1/_2$ Stunden.

Lösung b) 10,0 ccm; davon 0,25 ccm bei R. escul. (35 g), ohne jede Wirkung; davon 0,5 ccm bei R. escul. (25 g) absolut. Stillstand nach 6 Stunden, durch Atropin aufgehoben; davon 1,0 ccm bei R. escul. (45 g) absolut. Stillstand nach $5^1/_2$ Stunden, durch Atropin aufgehoben.

Berechnung:

0,5 ccm Lösung b entspricht scheinbar ca. 0,05 mg Muscar. pur.
10,0 = = = = = = 1,0 = = =

Nach Verdoppelung dieses Wertes (vgl. S. 396) ergibt sich:

Harn VII: enthält anscheinend 2,0 mg Muscar. pur.

Gesamtergebnis:

Harn					
Harn	I		mg	Muscar.	pur.
=	II	0,6	=	=	=
=	III	4,0	=	=	=
=	IV	1,0	=	=	=
=	V	0,6	=	=	=
=	VI	0,8	=	=	=
=	VII	2,0	=	=	=
Summa:		9,0	mg	Muscar.	pur.

Wäre die Wirkung in allen diesen Fällen wirklich auf Muskarin zurückzuführen, so wären damit von den eingeführten 16 mg Muscar. pur. 9 mg = 56 Proz. im Harn wiedergefunden.

Auffallend war indessen, daß die Lösung b, obwohl durch die Behandlung mit absolutem Alkohol von den Salzen befreit, bei der

Prüfung von Harn IV, V, VI und VII sich weniger wirksam erwies, als die entsprechende Lösung a; wir glaubten das aber dadurch erklären zu können, daß den Harnsalzen möglicherweise eine ähnliche die Muskelerregbarkeit vermindernde Wirkung zukommt wie dem Apomorphin und Kupfer, so daß ein derartig in seiner Muskelerregbarkeit geschädigtes Herz der Hemmungswirkung des Vagus leichter erliegt. Befremden mußte dagegen die lang anhaltende und ungleichmäßige Ausscheidung des Muskarins: daß nämlich am 7. Tage noch 2 mg zur Ausscheidung gekommen sein sollten, während in den Tagen vorher der scheinbare Muskaringehalt bereits auf 0,6 bis 0,8 mg heruntergegangen war.

Es bedurfte also eines Kontrollversuches an der Katze, der, wie bereits angedeutet, vollkommen negativ ausfiel.

Versuch 28. Katze von 2510 g.

Die Lösungen b der Harne II bis VI wurden vereinigt und auf 5 ccm eingeengt.

21. Juli. 3 h. 30 m. Normaler Herzschlag: 139 pro Minute.

3 h. 36 m. Subkutaninjektion von 2 ccm obiger Lösung.

Die Injektion ist offenbar sehr schmerzhaft, das Tier ist sehr unruhig, wirft sich auf den Boden des Käfigs und scheuert sich an der Injektionsstelle, beruhigt sich aber nach wenigen Minuten; dasselbe Verhalten wiederholt sich bei den folgenden Injektionen.

3 h. 55 m. Beginnender Speichelfluß.

4 h. Urinentleerung.

4 h. 15 m. Subkutaninjektion von weiteren 2 ccm obiger Lösung.

4 h. 20 m. Entleerung geformter, fester Fäces.

4 h. 36 m. Sehr starker Speichelfluß.

5 h. 9 m. Subkutaninjektion von 1 ccm obiger Lösung.

5 h. 25 m. Urinentleerung. Der Speichelfluß, der inzwischen nachgelassen hatte, wird wieder stärker.

5 h. 41 m. Herzschlag 218 bezw. 228 pro Minute.

5 h. 55 m. Pupillen vielleicht etwas verengert.

6 h. 5 m. Entleerung halbfester Fäces.

6 h. 50 m. Herzschlag 200 pro Minute. Speichelfluß nimmt ab. Pupillen normal.

9 h. Speichelfluß hat aufgehört. Das Tier macht einen ganz normalen Eindruck.

22. Juli. Das Tier erscheint noch etwas schläfrig und matt, Herzschlag 150 pro Minute, erholt sich aber im Laufe des Tages vollständig.

Dieser Versuch kann als Muskarinvergiftung nicht angesehen werden, da die einzigen hier beobachteten Symptome: Speichelfluß und vermehrte Peristaltik, bei Katzen sehr leicht auftreten, die Puls-

beschleunigung und das Ausbleiben der Pupillenverengerung aber direkt gegen Muskarinwirkung sprechen.

Wie sollte nun aber die Wirkung am Froschherzen erklärt werden, die wir bei sämtlichen Harnen übereinstimmend gefunden hatten und nach der bisherigen Auffassung als Muskarinwirkung zu deuten berechtigt waren? Es blieb nur die eine Möglichkeit, daß der Katzenharn an sich schon Stoffe enthalte, die eine Muskarinwirkung vortäuschen können. Daß das in der Tat der Fall ist, beweist folgender Versuch:

Versuch 29.

Von einer bisher selbstverständlich ganz ungebrauchten Katze werden 30 ccm Harn entnommen, filtriert, mit reinem Sand auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht, im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet, mit absolutem Alkohol erschöpft, der Alkohol verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, und durch Erwärmen auf dem Wasserbade auf 3 ccm eingeengt.

1 ccm Lösung entspricht also 10 ccm Harn.

0,5 ccm dieser Lösung bewirken bei R. esculenta (48 g) nur vorübergehende, unbedeutende Verlangsamung.

1,0 ccm dieser Lösung bei R. esculenta (43 g) Stillstand nach $1^1/_2$ Stunden, durch Atropin wieder aufgehoben.

1,0 ccm dieser Lösung einer nicht fixierten R. esculenta (23 g) in den Bauchlymphsack injiziert: nach 18 Minuten Reflexsteigerung, heftige klonische Zuckungen auf äußere Reize, dann spontaner Tetanus, der bald ($^1/_2$ Stunde post inject.) in schlaffe Lähmung übergeht. — 2 Stunden nach der Injektion wird das Herz frei präpariert, das in Diastole still steht und nach Aufträufelung von Atropin bald wieder zu schlagen beginnt.

Es handelt sich also offenbar um eine auch im normalen Katzenharn gelegentlich[1]) vorkommende, nach Art der Ammoniumbasen wirksame Substanz, die die Muskarinwirkung am Froschherzen vorgetäuscht hatte. Obgleich nun die Versuche mit menschlichem Harn, der in derselben Weise verarbeitet wurde, durchaus negativ ausfielen — es ergab sich beim Froschversuch nur eine unbedeutende Pulsverlangsamung, — so wird doch der Wert des bisher empfohlenen forensischen Muskarinnachweis dadurch mindestens sehr zweifelhaft, denn wer wird dafür einstehen können, daß nicht gelegentlich auch im menschlichen Harn, zumal wenn derselbe bereits in Fäulnis übergegangen ist, ähnliche Substanzen sich finden, die zu einer schweren Täuschung führen können. Mindestens wird man verlangen

1) Bei einer zweiten Katze blieb der in derselben Weise verarbeitete Harn ohne jede Wirkung auf das Froschherz.



müssen, daß in allen derartigen Fällen die Froschversuche durch den Katzenversuch kontrolliert werden. Es ist in dieser Hinsicht um so mehr Vorsicht geboten, als — wie ich hier nochmals ausdrücklich betone — die Ausscheidung des Muskarins durch den Harn bis jetzt nur eine auf Grund durchaus nicht einwandfreier theoretischer Erwägung (Fliegenpilzvergiftung bei den Kamtschadalen) aufgestellte Behauptung ist, die nach dem negativen Ausfall meiner Untersuchung (Versuch 28) nicht wohl mehr aufrecht erhalten werden kann.

Für den forensischen Nachweis bleibt demnach als einzig sichere Methode die bereits von Boudier (l. c.) empfohlene botanisch-mikroskopische Untersuchung etwaiger im Erbrochenen und in den Dejektionen gefundener Pilzreste übrig, da die Pilzsporen nicht nur charakteristische Unterschiede bei den verschiedenen Spezies zeigen, sondern auch den Einwirkungen der Verdauung hartnäckig widerstehen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit glaube ich kurz in folgenden Sätzen zusammenfassen zu können:

1. Durch geeignete Behandlung gelingt es, aus frischen Fliegenpilzen ein Präparat zu gewinnen, das das gesamte Muskarin der Pilze enthält und gereinigt genug ist, die Wirkung fremder Substanzen neben dem Muskarin sicher auszuschließen. (Rohmuskarinlösung.)

2. Durch Prüfung der physiologischen Wirksamkeit dieser Rohmuskarinlösung am Frosch und an der Katze läßt sich ihr Gehalt an Reinmuskarin annähernd quantitativ feststellen und daraus ein Urteil über den quantitativen Muskaringehalt der frischen Pilze gewinnen.

3. Der Muskarinstillstand am Froschherzen tritt nur an Winterfröschen und nur bei R. esculenta mit solcher Regelmäßigkeit und einer der Größe der Dosis einigermaßen entsprechenden Gesetzmäßigkeit ein, daß aus der Wirkung ein Rückschluß auf die Größe der Dosis möglich ist. Bei Sommerfröschen und bei R. temporaria ist die Wirkung ganz ungleichmäßig.

4. Die Wirkung der Rohmuskarinlösung erwies sich bei der Katze stets etwa doppelt so stark, wie nach der Wirkung am Frosch sich berechnen ließ; es ist daher notwendig, die Froschversuche durch den Katzenversuch zu kontrollieren, oder den beim Froschversuch gefundenen Wert zu verdoppeln, um den tatsächlichen Reinmuskaringehalt zu finden.

5. Der Reinmuskaringehalt der frischen Fliegenpilze berechnete

sich auf 13,3 bezw. 18,8 mg, also im Mittel: 16 mg Reinmuskarin in 100 g frischer Pilzsubstanz.

6. Der Reinmuskaringehalt der rot gefärbten Pilzteile erwies sich annähernd als gleich demjenigen der ungefärbten Pilzteile.

7. Eine „atropinartige Base" war in den von uns verarbeiteten Fliegenpilzen nicht vorhanden.

8. Fliegenpilz- und Muskarinvergiftung sind nicht als identisch anzusehen, und zwar aus folgenden Gründen:

a. die tödliche Muskarindosis für den Menschen bei Darreichung per os berechnet sich auf 0,525 g; demnach wären rund 4 kg frischer Fliegenpilze für eine tödliche Vergiftung beim Menschen erforderlich, wenn die Muskarinwirkung allein in Betracht käme;

b. die Berichte über Fliegenpilzvergiftungen beim Menschen sowie die Beobachtungen an Tieren, die mit frischer Pilzsubstanz vergiftet wurden, weichen von dem Bilde reiner Muskarinvergiftung erheblich ab, da fast stets zentrale Wirkungen (Rausch- und Krampfwirkungen) auftreten, die nach Muskarin allein auch bei Applikation großer Dosen und Ausschaltung der peripheren Wirkungen mittelst Atropin niemals eintreten;

c. die Muskarinvergiftung läßt sich stets durch Atropin in kürzester Frist vollständig beseitigen; bei der Fliegenpilzvergiftung selbst vermag in vielen Fällen das Atropin weder beim Menschen noch beim Tier den tödlichen Ausgang abzuwenden.

9. Wird den frischen Fliegenpilzen durch geeignete Alkoholbehandlung sämtliches Muskarin entzogen, so läßt sich mit dem Rückstand bezw. mit dem wässrigen Auszug desselben an Katzen ein Vergiftungsbild (Reflexsteigerung, Gleichgewichtsstörung, Konvulsionen) erzeugen, das fast genau demjenigen entspricht, wie es bei Vergiftung mit frischen Pilzen und nachfolgender Atropininjektion entsteht.

10. Es enthalten also die frischen Fliegenpilze neben dem Muskarin noch ein zweites, zentral wirkendes Gift, das „Pilztoxin". Dasselbe ist offenbar sehr labil, es nimmt beim Trocknen erheblich ab und ist auch gegen Wärmeeinwirkung empfindlich, ohne jedoch durch letztere mit Sicherheit zerstört zu werden.

11. Die Fliegenpilzvergiftung beruht demnach auf der kombinierten Wirkung von Muskarin, Pilztoxin (und event. auch von Pilzatropin). Je nach dem Überwiegen des einen oder des anderen wird das Vergiftungsbild verschieden sein.

12. Der Sektionsbefund bei der Fliegenpilzvergiftung ist in keiner Weise charakteristisch. Die Behauptung von der Ähnlichkeit des

Sektionsbefundes bei Phosphor- und Fliegenschwammvergiftung beruht auf einer Verwechslung mit der Vergiftung durch Amanita phalloïdes.

13. Die Ausscheidung des Muskarins durch den Harn ist bisher noch nie bewiesen und nach unseren Versuchen nicht wahrscheinlich. Damit ist die Bedeutung des sogenannten „physiologischen Nachweises" der Fliegenpilzvergiftung in forensischen Fällen um so mehr hinfällig, als wenigstens im Katzenharn gelegentlich bei anscheinend normalen Tieren Substanzen sich finden, die eine Muskarinwirkung vortäuschen können. Es bedarf in derartigen Fällen stets einer Kontrolle des Froschversuches durch den Katzenversuch.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Jacobj für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für das rege Interesse und die vielfache Unterstützung bei der Ausführung derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.

Über das Verhalten des Morphins im Organismus und die Ursachen der Angewöhnung an dasselbe.

Von

M. Cloetta.

Die nachstehend mitgeteilten Versuche wurden schon vor längerer Zeit begonnen und sollten einen Teil bilden der Untersuchungen über chronische Intoxikationen. Dementsprechend war auch die ursprüngliche Absicht gewesen, die Gründe für die Angewöhnung aufzusuchen, als wie es schien, diese Aufgabe mir bedeutend erleichtert werden sollte durch die Veröffentlichung einer Arbeit von Faust[1]), in welcher diese Frage der Angewöhnung in scheinbar sehr einfacher Weise gelöst wurde. Faust zeigte nämlich, daß der Hund bei der akuten Morphiumvergiftung das Alkaloid größtenteils wieder im Kot ausscheidet, bei chronischer Zufuhr dagegen dasselbe in steigender Menge zersetzt wird, so daß also in diesem Zersetzungsprozeß wohl das Wesen der Angewöhnung zu suchen sei. Faust läßt dabei unerörtert, auf welche Weise und in welchen Organen das Morphium zersetzt werde. A priori wäre wohl anzunehmen, daß diese Zusetzung eine sehr rasche sein müßte, um wirklich den Organismus vor der Beeinflussung durch das Gift zu schützen, und damit ist wieder die Beobachtung schwer in Einklang zu bringen, daß der Morphinist so äußerst empfindlich gegen jede Verringerung der gewohnten Dosis ist. Trotzdem habe ich, wie wohl die Mehrzahl der Fachkollegen es mit Genugtuung begrüßt, daß eine so einfache und plausible Erklärung für diesen merkwürdigen Vorgang gegeben war, und hatte gehofft, mich nur noch mit der Zersetzung des Morphiums im Körper befassen zu können. Es hat sich dann aber im Verlauf der Untersuchungen gezeigt, daß die

1) Faust, dieses Archiv. Bd. XLIV. S. 217. 1900.

Verhältnisse nicht ganz so liegen, wie Faust dies angenommen, und so war ich genötigt, schließlich doch die ganze Frage der Angewöhnung wieder aufzurollen. Es ist diese Untersuchung dann so umfangreich geworden, daß ich die Frage nach der Art und Weise der Zersetzung des Morphiums einer späteren Arbeit vorbehalten mußte.

Der Nachweis des Morphins im Organismus.

Die erste Bedingung für ein erfolgreiches Arbeiten war natürlich eine möglichst zuverlässige analytische Methode. Eine solche ist s. Z. von Tauber[1]) ausgearbeitet worden, und auch Faust hat sich bei seinen Untersuchungen derselben bedient. Bei der Prüfung dieser Tauberschen Methode zeigte sich nun, daß dieselbe keine ganz genauen Resultate liefert. Der Hauptübelstand ist in dem Ausziehen der mit Blei gereinigten und eingeengten Lösung mit Alkohol zu suchen, weil hiebei viel zu viel Verunreinigungen mitgehen und dadurch die spätere nötige Konzentrierung verunmöglicht wird. So lange es sich um genuine Eiweißkörper handelt, wie z. B. frisches Blut, dem man Morphium zugesetzt hat, so ist das Verfahren allenfalls noch ausreichend, weil fast alle Eiweißkörper koagulierbar sind, wenn aber ganze Tiere, oder einzelne Organe, namentlich Lebern, analysiert werden sollen, so begegnet man hierbei so viel anderen alkohollöslichen Substanzen, daß eine Reinigung auf diese Weise überhaupt nicht zu erzielen ist. Versucht man dann aber diese alkoholischen Auszüge einfach einzudampfen wie Tauber angibt, so entsteht schließlich eine fast syrupdicke Flüssigkeit, aus der das Morphium nicht mehr auskristallisiert. Zahlreiche Kontrollversuche haben mich belehrt, daß auf eine völlige kristallinische Ausfällung des Morphins nur dann zu rechnen ist, wenn die betreffende Lösung fast keine andern Substanzen mehr gelöst enthält. Ein weiterer Fehler bei Tauber ist in der Art der Ausfällung des Morphins zu suchen. Er verwendet hierzu doppelkohlensaures Natron in Substanz, doch kann man sich leicht überzeugen, daß so meist nicht alles Morphin ausgefällt wird. Tauber scheint diesen Fehler auch erkannt zu haben und er gibt deshalb eine Korrektur an, indem er für jeden Kubikzentimeter des Filtrates oder des Waschwassers 1 mg Morphin addiert. Diese Rechnungsart ist aber ganz unzuverlässig, wie Kontrollbestimmungen ergeben haben, indem das eine Mal sich in einem Kubikzentimeter des Filtrates 1/2 mg Morphin

1) Tauber, Über das Schicksal des Morhphins im tierischen Organismus. Dieses Archiv. Bd. XXVII. 336.

fand, ein anderes Mal 2 mg pro Kubikzentimeter; es hat sich auch gezeigt, daß je länger man im allgemeinen auswäscht, um so mehr Morphin prozentisch steigend in Lösung geht, so daß die ersten 5 ccm vielleicht 1 mg enthalten, die folgenden aber 2 und 3 mg. Handelt es sich nun nicht um sehr große Mengen von Morphin, so kann durch diese Rechnerei das ganze Resultat schon recht erheblich beeinflußt werden.

Ich mußte also nach einer Verbesserung der Methode suchen, die einwandsfreie Resultate liefern kann, und die auch gestattet, kleine Mengen von Morphin nachzuweisen. Als Ergebnis langwieriger Versuche hat sich schließlich am besten folgendes Verfahren bewährt:

Die Organe werden in der Hackmaschine zunächst möglichst zerkleinert, dann auf eine Reibmühle gebracht und unter Zusatz von Wasser zu einem feinen dünnflüssigen Brei zermahlen. Die mit Essigsäure angesäuerte Flüssigkeit wird tüchtig aufgekocht, und das koagulierte Eiweiß abfiltriert; das Filter mehrmals mit heißem Wasser ausgewaschen und die Filtrate mit Bleiessig gefüllt. Der Niederschlag wird mit heißem Alkohol ausgezogen, bis im Filtrat keine Fröhdesche Morphinreaktion mehr vorhanden ist. Das Blei wird durch H_2S entfernt und dieses wieder durch Luft verjagt. Es resultiert dann meist eine wasserklare Flüssigkeit von mehreren Litern, die nun langsam eingedampft wird, wobei darauf zu achten ist, daß nach Abdampfen der Essigsäure die Lösung nicht alkalisch werde, da sich sonst wieder eine Reihe von Zersetzungsprodukten bilden, die in Alkohol und sogar Chloroform löslich sind. Ist die Flüssigkeit auf ca. 200 ccm eingeengt, so muß stets nochmals auf Blei geprüft, wobei die Reaktion sehr häufig positiv ausfällt, und dann natürlich nochmals H_2S durchgeleitet werden; andernfalls bleiben Bleiverbindungen zurück, die dann ebenfalls in die alkoholischen Lösungen übergehen und bei Zusatz von Alkali zu Niederschlägen Veranlassung geben, die dann irrtümlich für Morphin gehalten werden. Ich habe anfangs mehrmals solche weißgelbe Niederschläge bekommen, die sich in absolutem Alkohol lösten und doch kein Morphin enthielten. Bei dieser Darstellungsweise ist es auch ausgeschlossen, daß allfällig vorhandenes sogenanntes gepaartes Morphin [1]) sich dem Nachweis entzöge.

Die auf ca. 20 ccm eingeengte Flüssigkeit wird nun mit NH_3 alkalisch gemacht und kräftig mit Isobutylalkohol ausgeschüttelt.

1) E. Marquis, Über den Verbleib des Morphins im Organismus der Katze. Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat. XIV. S. 117.

Nach 4—6 maligem Anschütteln ist meist alles Morphin entfernt, was man aus dem negativen Ausfall der Fröhdeschen Reaktion bei einer kleinen Probe des Alkohols leicht erkennen kann. Zur Sicherheit kann man dann die wässrige Lösung mit HCl ansäuern und mit Kaliumquecksilberjodid prüfen. Da der Isobutylalkohol etwas Wasser aufnimmt und sich dadurch trübt, so läßt man die Lösung 24 Stunden stehen, filtriert von dem ausgeschiedenen Wasser ab und erhält so vollkommen klare, schwach gelb gefärbte Lösungen. Bei gelinder Wärme, da sonst Verharzung eintritt, läßt man den Isobutylalkohol langsam abdunsten, was gewöhnlich in ca. 10 Stunden erreicht ist. Den meist geringen, gelben Rückstand löst man in einem Gemenge von absoluten Alkohol, Chloroform und Benzol im Volumverhältnis von 2:2:1 unter leichtem Erwärmen. Obwohl durch den Isobutylalkohol schon eine gründliche Reinigung vorgenommen worden, ist doch dieses Verfahren noch notwendig, um möglichst reine Lösungen zu erhalten. Die Lösung wird in ein Kölbchen gespült und 24 Stunden stehen gelassen, wobei sich stets noch eine Abscheidung von allerhand Extraktiv- und Farbstoffen vollzieht. Die klare, hellgelbe Lösung wird dann langsam eingedampft, der Rückstand mit essigsaurem Wasser aufgenommen, filtriert und das Filtrat auf 2—3 ccm eingeengt. Zu dieser stets dünnflüssigen Lösung wird 1 Tropfen starkes NH_3 zugesetzt. Ist viel Morphin (von 0,06 g an aufwärts) vorhanden, so beginnt sofort eine kristallisierte Fällung; bleibt die Flüssigkeit dagegen klar, wie dies meist der Fall, wenn nur wenig Morphin zugegen, so impft man mit einem kristallreinen Morphin, worauf augenblicklich die Kristallfällung auftritt, die sich auch sofort klar absetzt. Dieser letztere Vorgang ist geradezu typisch und indirekt auch ein Beweis für die Reinheit des Morphins. Zum Auswaschen des gesammelten Niederschlages sollen nicht mehr wie 2 ccm Wasser verwendet werden; selbst bei NH_3-haltigem Wasser beginnt schon nach 3 ccm Waschwasser Morphin in Lösung zu gehen. Bei der sorgfältigen Darstellung ist auch die Verunreinigung eine sehr geringe. Die auf diese Weise erhaltenen Niederschläge zeigen sich unter dem Mikroskop stets aus kleinen Kristallen zusammengesetzt und ein Stäubchen des getrockneten Niederschlages gibt die Fröhdesche Reaktion. Zur Prüfung auf die Reinheit des erhaltenen Niederschlages habe ich auch versucht, denselben umzukristallisieren, wobei dann besonders schön ausgebildete Kristalle erhalten wurden, allerdings unter einem Verlust von ca. 12 Proz. so daß für die Analyse dieser Modus nicht zu verwenden wäre.

Um die Methode noch einer weiteren Prüfung zu unterwerfen,

habe ich die erhaltenen Niederschläge in verdünnter HCl gelöst und mit Jod das Morphin titriert, wobei durch Bildung der Perjodate eine genaue Bestimmung ermöglicht wird. Es wurden z. B. zu 1/2 l Urin 0,05 g reines Morphin zugesetzt. Wiedergefunden bei der Wägung 0,048 g; beim Titrieren 0,047 g Morphin. Ganz genau arbeitet die Methode natürlich auch nicht; durch die vielen Manipulationen müssen Verluste entstehen, die aber meist 5—7 Proz. nicht überschreiten. Ein Übelstand ist die Langwierigkeit des Verfahrens, wovon ich ein besonderes Lied zu singen weiß in Anbetracht der über 100 Analysen, die ich ausgeführt. Mit allen Versuchen zur Vereinfachung, die ich nachträglich noch vorgenommen, habe ich nur schlechte Erfahrungen gemacht. Bei Übung bringt man immerhin eine Analyse in 14 Tagen fertig.

Handelt es sich um ganz kleine Organe, wie z. B. ein Kaninchenhirn, so kann man doch das Verfahren abkürzen, indem man die beim Auskochen erhaltenen essigsauren Lösungen direkt eindampft und die konzentrierte Lösung mit Alkohol im Überschuß versetzt. Damit umgeht man die Bleifällung; die gebildeten Niederschläge werden mit Alkohol ausgewaschen und die Lösungen eingedampft. Obwohl man nun eigentlich sehr geringe Rückstände erhält, so daß man wohl erwarten dürfte, daß eine Auflösung derselben in einigen Kubikzentimeter sauren Wassers eine direkte Fällung des Morphins gestatten müßte, hat sich dies nicht bewährt; die eingedampfte alkoholische Lösung muß auch hier erst mit NH_3-haltigem Isobutylalkohol ausgezogen werden, wenn nachher eine schöne Kristallisation gelingen soll.

In der angegebenen Weise sind alle Analysen durchgeführt worden, es wurde stets Morphinum hydrochloricum verwendet und das für eine Analyse verwendete Morphin auch stets auf seinen Gehalt geprüft. Es zeigte sich nämlich, daß der Gehalt des salzsauren Morphins an freiem Morphin zwischen 75 und 80 Proz. schwankt, wahrscheinlich von verschieden trockener Aufbewahrung oder Herstellung abhängig, indem im einen Fall eines von den drei Wassermolekülen verloren gegangen ist. Wenn auch die Differenz klein ist, so kann sie doch bei einigen Versuchen in Betracht fallen.

Das Verhalten des Morphins im Organismus.

Es handelte sich für mich zunächst darum festzustellen, in wie weit die Resultate von Faust übereinstimmen mit Versuchen nach meiner Methode.

1. Versuch. Junger Hund von 7 1/2 kg erhält im Verlauf einer Stunde 0,7 gr salzs. Morphin subkutan. Kein Erbrechen, tiefe Narkose mit starken Krämpfen. Nach 2 Tagen Erholung. Der Kot von 7 Tagen nach der Injektion wird gesammelt, auf Morphin verarbeitet und dabei wieder gefunden: 122 mg Morphin = 0,162 gr salzs. Morphin = 23 Proz.

2. Versuch. Hund von 9 kg erhält im Verlauf einer Stunde 0,8 gr salzs. Morphinsubkutan. Es tritt kein Erbrechen auf, tiefe Narkose mit Krämpfen. Der Kot der nächsten 6 Tage wird gesammelt und auf Morphin analysiert. Wiedergefunden: 0,190 Morphin = 0,252 gr salzs. Morphin = 32 Proz.

Es besteht also zwischen den Versuchen von Faust und mir nur in so Ferne eine Differenz als ich ziemlich weniger von dem eingespritzten Morphin wiederfand als er. Ich vermute, daß dies in der Hauptsache darauf zurückzuführen ist, daß seine Tiere erbrochen haben, die Meinigen nicht. Es ist ja längst bekannt, daß ein beträchtlicher Teil des Morphins rasch durch den Magen wieder ausgeschieden wird und diese Quote ist dann natürlich in der Kotanalyse mit berechnet worden. Fällt dagegen das Erbrechen weg, so wird dieses Morphin möglicherweise vom Darme aus wieder rückresorbiert und unterliegt dann vielleicht doch noch einer teilweisen Zersetzung. Daneben ist dann natürlich auch von vorne herein die Möglichkeit zuzugeben, daß die Zersetzungsgröße eine individuell verschiedene sein kann und gerade mit Rücksicht auf diesen letzteren Punkt habe ich es für nötig erachtet, das Verhalten auch anderer Warmblüter bezüglich ihrer Zersetzungsfähigkeit für Morphin zu untersuchen und überhaupt die ganze Morphiumfrage auf einer möglichst breiten Basis zu behandeln.

1. Das Verhalten des Morphins im Organismus bei einmaliger Einführung.

Auf welchem Wege wird das eingespritzte Morphin weiter transportiert?

Wenn man subkutan Morphin injiziert, so wird dasselbe, wenn es mit den alkalischen Geweben in Berührung kommt, dissoziiert, und die freie Morphinbase kann nun im Blutstrom in verschiedener Weise transportiert werden. Entsprechend der starken Verdünnung kann die Morphinbase sehr wohl gelöst im Serum weitergeführt werden, es kann aber auch als Alkaloid eventuell in die roten Blutkörperchen eindringen und in denselben absorbiert weitergeführt werden, wie ja bekanntlich auch das Chloroform diesen Weg einzuschlagen pflegt. Zur Entscheidung der Art des Transportes wurden folgende Versuche ausgeführt.

6. Versuch. Normaler Hund von 6 kg Gewicht erhält 0,5 Morph. mur. intravenös. 5 Minuten später 40 ccm Blut aus der Carotis entnommen, defibriniert, mit dem doppelten Volumen 0,9 proz. NaCl-Lösung geschüttelt und zentrifugiert und nochmals ausgewaschen. Die Untersuchung der Blutkörperchen auf Morphin ist ganz negativ, Serum gibt mit Fröhde deutliche Reaktion, aber keine Kristallfällung.

7. Versuch. Normales Kaninchen erhält 0,4 Morph. mur. in die Vene. 5 Minuten später 25 ccm Blut entnommen, mit dem dreifachen Volumen 0,9 proz. NaCl-Lösung vermischt und abzentrifugiert. Bei der Analyse läßt sich in den Körperchen gar kein Morphin nachweisen, das Serum gibt mit Fröhde starke Reaktion, aber keine Kristallfällung möglich (also wohl weniger als 5 mg).

8. Versuch. Kaninchen erhält intravenös 0,4 Morph. mur. 7 Minuten später aus der Carotis 70 ccm Blut in Ammoniumoxalat aufgefangen, mit 0,9 proz. NaCl-Lösung vermischt und abzentrifugiert. Aus dem Plasma läßt sich ein Kristallniederschlag gewinnen von 0,0560 Morphin = 0,075 salzs. Morphin. Aus den Blutkörperchen nichts zu erhalten.

Aus den angegebenen Versuchen darf man wohl zunächst den Schluß ziehen, daß das Morphin im Plasma des Blutes gelöst transportiert wird. Des ferneren geht aus allem hervor, daß das injizierte Morphin sehr rasch aus dem Blute verschwindet, eine Beobachtung, die wohl zuerst von Lassaigne[1]) gemacht und dann von Orfila[2]), Kauzmann[3]) und Erdmann[4]) bestätigt wurde. Über die Ursache dieses raschen Verschwindens des Morphins aus dem Blute liegen keine bestimmten Angaben vor; es kann dasselbe auf zwei Momenten beruhen: entweder wird das im Plasma gelöst vorhandene Morphin äußerst rasch und vollständig von bestimmten Organzellen an sich gerissen, oder aber es wäre denkbar, daß ein Teil des Morphins doch in die roten Blutkörperchen eingedrungen ist um dort aber sogleich einer oxydativen Zersetzung anheimzufallen, so daß dann dieser Teil sowohl für den Organismus als auch die chemische Analyse eben als verloren anzusehen wäre, und für die Wirkung nur der im Plasma zurückgebliebene Teil verantwortlich wäre. Durch zwei Kontrollversuche habe ich mich zunächst überzeugt, daß tatsächlich schon nach 20 Minuten das Morphin aus allen Bestandteilen des Blutes verschwunden ist. Es war nun zu untersuchen, ob Blut an und für sich imstande ist, Morphin zu ersetzen.

---

1) Lassaigne, Journal de Pharmacie. Avril 1824.

2) Orfila, Allgemeine Toxikologie, übersetzt von Kühn. Bd. II. S. 46. 1839

3) Kauzmann, Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Morphins und Narkotins in tierischer Flüssigkeit u. Geweben. Diss. Dorpat 1868.

4) Erdmann, Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. XII. 1862.

9. Versuch. 20 ccm frisches Kaninchenblut werden defibriniert und mit 0,1 Morph. mur. im Wasserbad bei 38° C. unter öfterem Umschütteln 4 Stunden lang digeriert. Das Blut dann verdünnt, angesäuert, gekocht und wie üblich analysiert. Wiedergefunden 0,065 g = 0,086 Proz. Morph. mur.

Es ergibt sich demnach, daß die zersetzende Kraft des Blutes gegenüber dem Morphin nur eine ganz untergeordnete ist und bei den Verhältnissen intra vitam überhaupt nicht in Betracht kommen kann, da ja das Morphin nie so lange mit dem Blute überhaupt in Kontakt bleibt. Es wäre höchstens denkbar, daß, wenn ganz geringe Mengen Morphin beim Menschen in die Blutbahn gelangen, der zerstörende Einfluß des Blutes hinreichen könnte, um das Gehirn vor der Wirkung zu schützen. Es wäre so auch sehr leicht zu verstehen, warum von einer bestimmten Dosis an das Morphin seine typischen Wirkungen äußert. Um allen Einwürfen zu begegnen, mußte auch noch festgestellt werden, daß das bloße Digerieren des Morphins unter Sauerstoffdurchleitung keine Veränderung bedingt.

10. Versuch. 0,1 g salzs. Morphin wird mit etwas Eierklar und Kochsalzlösung unter Sauerstoffdurchleitung 4 Stunden bei 38° C. digeriert. Wiedergefunden 0,080 = 0,106 salzs. Morphin.

Da nun das Morphin im Blute nicht zerstört wird, andererseits aber feststeht, daß es so schnell aus demselben wieder verschwindet, so bleibt natürlich nur die Möglichkeit, daß das Alkaloid an die Gewebe aus dem Plasma abgegeben wird und es wäre nun zu eruieren, welche Zellen hauptsächlich es sind, die das Morphin an sich zu reißen vermögen. In erster Linie kommt da natürlich das Gehirn in Betracht, dann wäre wohl auch die Leber entsprechend ihrer dominierenden Stellung im Stoffwechsel dazu befähigt. Es wurden nun Versuche in der Weise ausgeführt, daß verschieden lange Zeit nach erfolgter Vergiftung Hirn und Leber der Tiere herausgenommen und analysiert wurden.

11. Versuch. Kaninchen von 1800 g Gewicht erhält subkutan 0,3 g Morphin. 1 Stunde später durch Verbluten getötet, Hirn herausgenommen und analysiert; es läßt sich kein Morphin nachweisen.

12. Versuch. Kaninchen von 1700 g. 0,4 Morphin intravenös; 15 Minuten später durch Verbluten getötet, Hirn und eine halbe Leber zur Analyse verwendet. Im Hirn gar kein Morphin nachzuweisen, der Rückstand der Leber gibt mit Fröhde eine mäßige Morphiumreaktion (einige Milligramm), keine Kristallfällung. Es folgt noch ein Versuch an einem Hunde.

13. Versuch. Normaler Hund von 6 1/2 kg erhält intravenös 0,50 g Morphin. 12 Minuten nach der Injektion durch Verbluten getötet, Hirn

und 1/3 Leber herausgenommen und zur Analyse verbraucht. Hirn läßt kein Morphin erkennen, Leber mit Fröhde mittlere Reaktion; keine Kristallfällung.

Die angezogenen Versuche sprechen es deutlich aus, daß bald nach der Vergiftung und jedenfalls zu einer Zeit, wo die Morphinwirkung einerseits schon sehr deutlich war und andererseits auch noch nicht ganz abgeklungen im Gehirn kein Morphin mehr chemisch nachzuweisen ist. Es stimmt dieser Befund mit den Ergebnissen von Kauzmann (l. c.) und ebenso fand auch Marquis (l. c.) durchschnittlich nur minimale Mengen Morphin im Gehirn der vergifteten Katzen. Im Gegensatz dazu läßt sich das Morphin in der Leber, wenn auch nur in sehr geringer Menge, noch nachweisen.

Das war nun ein Resultat, das ich nicht erwartet hatte, und überraschend ist es auf alle Fälle vom allgemein pharmakologischen Standpunkt aus, daß das Organ, an welchem sich erwiesenermaßen die Giftwirkungen abspielen, bei der chemischen Untersuchung von dem Gifte nichts nachweisen läßt. Dieses eigentümliche Verhalten läßt sich vielleicht auf folgende Weise erklären: Es ist möglich, daß die Giftempfindlichkeit der Gehirnzellen eine sehr große ist, so daß schon relativ sehr geringe Mengen genügen, um die typischen Wirkungen hervorzubringen; der größere Teil des im Plasma zirkulierenden Morphins würde dann an andere Organe, speziell die Leber abgegeben und dort wahrscheinlich, ohne weitere Einwirkung auszuüben, vernichtet. Diese Theorie läßt sich aber nur aufrecht erhalten, wenn wir annehmen, daß die Giftaffinität des Gehirns für das Morphin eine relativ geringe wäre, so daß trotz hoher Empfindlichkeit der Gehirnlipoide doch relativ wenig gebunden würde. Um diese prinzipiell schon wichtige Frage zu entscheiden, musste untersucht werden, welches von den beiden Organen, Gehirn und Leber, die größere Affinität zum Morphin besitze. Am einfachsten schien mir die Lösung der Frage durch Zentrifugierversuche mit ganz frischen Organen möglich.

14. Versuch. Normales Kaninchen durch Verbluten getötet; Hirn und Leber des Tieres sofort herausgenommen; das Hirn in toto auf der Reibmühle fein zermahlen, von der Leber desgleichen ein entsprechendes Quantum. Beide mit dem vierfachen Volumen 0,9 proz. NaCl-Lösung versetzt, zu jedem 0,1 Morph. mur. hinzugefügt und zehn Minuten lang umgeschüttelt; dann sofort abzentrifugiert; nach 20 Minuten bei durchschnittlich 3000 Touren sind die Lösungen fast ganz klar, und können gut abgehebert werden. Bei der Analyse ergibt das Gehirnsediment 0,0226 g = 0,030 Morph. mur., die abgeheberte Lösung 0,045 g = 0,0600 Morph. mur. Das Lebersediment ergibt keine Kristallfällung, die abgeheberte Flüssigkeit 0,0580 g = 0,070 Morph. mur.

15. Versuch. Normales Kaninchen durch Verbluten getötet. Hirn und Leber sofort herausgenommen, zermahlen und wie oben behandelt; es wird diesmal, nachdem die erste Flüssigkeit abzentrifugiert worden, der Niederschlag nochmals mit 0,9 proz. Kochsalzlösung geschüttelt und nochmals zentrifugiert. Es werden in dem so behandelten Gehirnsediment gefunden 0,0060 g = 0,0075 Morph. mur.; das Lebersediment ergibt nichts.

Da nun bei den Beziehungen zwischen Körperzellen einerseits und Bakteriengiften, Antitoxinen usw. andererseits häufig durch Erhitzen auf 56° die Verankerungsfähigkeit gestört werden kann, so war es wohl der Mühe wert, die Verhältnisse beim Morphin auch in dieser Richtung zu prüfen.

15a. Versuch. Das Gehirn eines frisch getöteten normalen Hundes wird fein zermahlen und in drei gleiche Teile geteilt. 1 Teil wird eine Stunde lang auf 56° C. erwärmt, ein anderer bei 4° durchfroren; dann wird zu jedem derselben, sowie zu dem normalen Teil je 0,1 Morph. mur. in Kochsalzlösung gegeben, alle 3 Portionen 20 Minuten lang zeitweise umgeschüttelt und dann abzentrifugiert. Die Flüssigkeit betrug ca. das fünffache des Sedimentes. Wiedergefunden:

Hirn normal.	Sediment	= 0,030 g	= 0,040 Morph. mur.	= Proz.
	Flüssigkeit	= 0,043 „	= 0,057 „ „	= „
Hirn auf 60° erwärmt.	Sediment	= 0,025 g	= 0,033 Morph. mur.	= Proz.
	Flüssigkeit	= 0,043 „	= 0,057 „ „	= „
Hirn gefroren.	Sediment	= 0,032 g	= 0,042 Morph. mur.	= Proz.
	Flüssigkeit	= 0,040 „	= 0,053 „ „	= „

Es scheint also, daß das Gehirn im Vergleich zur Leber, bei ungefähr derselben Oberflächendehnung, eine größere Affinität zum Morphin besitzt. Wie läßt sich diese Tatsache nun aber mit der oben angezogenen Erklärung vereinigen, die aufgestellt wurde um die eigentümliche Erscheinung verständlich zu machen, daß das Gehirn der vergifteten Tiere kein Morphin mehr nachweisen läßt. Es sind zwei Möglichkeiten gegeben: die eine, die sich noch mit der oben ausgesprochenen Vermutung decken würde, lautet dahin, daß die Giftempfindlichkeit der Gehirnzellen für das Morphin eine so große ist, daß schon die bloße physikalische adsorptive Annäherung desselben zu einer Funktionsstörung hinreicht; die Bindung ist keine feste, das Morphin wird wieder weitergeschwemmt und hinterläßt als Spur seines vorübergehenden Aufenthaltes nur die Funktionsstörung. Die zweite Möglichkeit ist zu suchen in einem gegenteiligen Vorgang, in einer sehr festen Bindung des Morphins; mit andern Worten, es wäre die Verankerung des Morphins an die Gehirnlipoide und die dadurch bedingte Funktionsstörung synonym mit

einer festen chemischen Vereinigung zwischen Alkaloid und Protaplasma, ein Lebensvorgang, der die Vernichtung des Morphins als selbständiges Molekül zur Folge hätte. Damit wäre ebenfalls der fehlende Nachweis erklärt. Die Entscheidung zwischen diesen beiden Alternativen ließ sich am ehesten erwarten durch die Prüfung der Zersetzungsfähigkeit der verschiedenen Organe für Morphin. Es wurden zu diesem Zweck frische, überlebende und zerkleinerte Organe mit Morphin bei Bluttemperatur unter Sauerstoffzufuhr längere Zeit zusammengebracht.

16. Versuch. Normales Kaninchen durch Verbluten getötet, Gehirn und Leber sofort herausgenommen und fein zermahlen, mit Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 15 Minuten nach dem Tode des Tieres, die Organe ins Wasserbad bei 39° C. gebracht. Zu der Leber werden 0,2 salzs. Morphin zugesetzt, zum Gehirn 0,1, und die Lösungen unter reichlichem Umschütteln 4 Stunden lang im schwachen Sauerstoffstrom gehalten. Nach Abbruch des Versuches sofort Aufkochen der Lösungen unter Säurezusatz. Es werden wiedergefunden beim Gehirn 0,045 g = **0,056** salzs. Morphin = Proz.; bei der Leber 0,1120 g = **0,140 salzs. Morphin = 70 Proz.**

17. Versuch. Normaler Hund durch Verbluten getötet, Leber, Hirn und Lunge herausgenommen und von jedem 20 g abgewogen und fein zermahlen. Mit Kochsalzlösung aufgeschwemmt, zu jeder Portion 0,1 salzs. Morphin zugesetzt und 3 Stunden bei 39° C. unter Sauerstoffzufuhr digeriert.

Wiedergefunden:	Hirn	= 0,050 g	= **0,066**	salzs. Morphin	= Proz.
„	Leber	= 0,061 „	= **0,081**	„ „	= „
„	Lunge	= 0,063 „	= **0,084**	„ „	= „

Es wurde dann noch ein Versuch mit Heroin gemacht, bei welchem, leider die Analyse der Leber verunglückte. Zum Nachweis des Heroin hatte ich auch erst eine analytische Methode ausgearbeitet, die ich hier nicht in extenso mitteilen will, da ja die Sache keine so große Bedeutung hat.

18. Versuch. Normales Kaninchenhirn mit 0,1 Heroin. muriat. 4 Stunden digeriert, wie oben angegeben. Wiedergefunden 0,0572 g = 0,071 Hervin. muriat. = Proz.

Die erwähnten Versuche sprechen zugunsten der Annahme, daß das Gehirn das Morphin zu zersetzen vermag. Da nun selbstverständlich die Tätigkeit der aus dem Zusammenhang herausgerissenen und zerkleinerten Organe, die ihrer normalen Sauerstoffzufuhr beraubt sind, eine wesentlich geringere sein muß als unter normalen Verhältnissen, so ist man wohl berechtigt anzunehmen, daß sowohl das Hirn als auch die Leber und wahrscheinlich auch die Lunge imstande sind das Morphin zu zersetzen. Am ausge-

sprochensten scheint diese Fähigkeit beim Gehirn zu sein. Es wäre also damit die Erklärung gegeben, warum beim vergifteten Tier kein Morphin im Gehirn nachzuweisen ist; das Morphin, das wirklich sich mit den Lipoidkörpern vereinigt hat wird zersetzt, das andere, das vielleicht nur lose adsorptiv festgelegt war, wird wieder weggeschwemmt, wie auch in Versuch 15 durch zweimaliges Auswaschen auf der Zentrifuge der Gehalt an Morphin verringert werden konnte. Diese Befunde werden auch bei der chronischen Vergiftung eine Rolle spielen und werde ich dort darauf zurückzukommen haben.

Wenn nun auch die Zerstörung des Morphins als Faktum feststand, so war noch keineswegs klar, auf welche Weise dieselbe erfolgt. Ist es der Sauerstoff, der unter Vermitteluug des lebenden Gewebes das Alkaloid oxydiert, oder ist es ein fermentativer oder noch ein anderer Vorgang. Alles ist a priori möglich; jüngst hat ja auch F. Pick[1]) gezeigt, daß die Zersetzung des Glykogens durch ein der Leber entziehbares Ferment ermöglicht wird, und lag es daher am nächsten, zu entscheiden ob in der Leber oder im Gehirn sich Substanzen finden, die extra corpus das Morphin zu zerstören vermöchten.

19. Versuch. Normaler Hund von 9 kg Gewicht durch Verbluten getötet, Leber und Gehirn entnommen, mit Kochsalzlösung das Blut ausgespült, die Organe fein zermahlen, der Brei mit dem 5 fachen Volumen Alkohol gefällt und stehen gelassen; der Niederschlag wird dann noch gut abgepreßt; bei gelinder Wärme getrocknet und zu einem feinen Pulver zermahlen. Dieses wird dann mit einer Lösung von 8,0 NaCl + 2,0 FlNa zu 1000 g Wasser 6 Stunden lang bei 40° C. digeriert und dann die Lösung abfiltriert; die Mengenverhältnisse waren derart, daß 1 ccm des Extraktes 0,25 g der getrockneten Substanz entsprach, also eine ziemlich konzentrierte Lösung. 10 ccm der Lösung werden mit 0,1 Morph. mur. vier Stunden im Brutschrank gehalten und dann die Lösung analysiert. Wiedergefunden 0,073 g = 0,097 Morph. mur. = Proz. 20 ccm des Extraktes mit 0,1 Morph. mur. 8 Stunden im Brutschrank digeriert. Wiedergefunden 0,079 g = 0,105 Morph. mur. = Proz. Der Extrakt des Gehirnes, der dieselbe Konzentration hatte, wird ebenfalls mit 0,1 Morph. mur. 8 Stunden im Brutschrank gehalten und dann analysiert. Wiedergefunden 0,0714 g = 0,094 Morph. mur.

20. Versuch. Normales Kaninchen durch Verbluten getötet, Leber wie oben angegeben behandelt. Vom Extrakt werden 35 ccm mit 0,1 Morph. mur. 7 Stunden im Brutschrank gehalten. Wiedergefunden 0,0810 g = 0,107 Morph. mur. = Proz.

1) Friedel Pick, Über das glykogenspaltende Ferment der Leber. Beiträge zur chem. Physiologie u. Pathologie. Bd. III. S. 163.

Da ein weiterer Versuch mit einer Hundeleber nochmals ein negatives Resultat lieferte so war wohl anzunehmen, daß die den frischen Zellen entzogenen Fermente keine morphinzerstörende Wirkung besitzen.

Da wir in jüngerer Zeit so äußerst interessante Angaben über eigentümliche Zersetzungsvorgänge erhalten haben, die sich bei der sog. Autolyse abspielen, so war es sicherlich von Interesse, auch die Möglichkeit einer Morphinzersetzung auf diesem Wege ins Auge zu fassen. Da es dabei natürlich Bedingung war, daß das Morphin überall mit den Zellen des betreffenden Organes in Berührung komme so war für die Ausführung der aseptischen Autolyse nicht angängig, das Morphin einfach mit einer Pravazspritze in das gekochte Organ zu injizieren, sondern es mußte die Injektion von den Blutgefäßen aus vorgenommen werden; das läßt sich nun allerdings am Gehirn nicht durchführen, wenn es sich nicht um sehr große Hunde handelt und auch die Versuche, die ich mit der Leber anstellte, wo sich die Injektion natürlich leicht bewerkstelligen ließ, mußten alle als mißlungen betrachtet werden, weil die Organe infolge der länger dauernden Manipulationen niemals steril erhalten werden konnten. Ich sah mich daher genötigt, ausschließlich die antiseptische Autolyse anzuwenden, die ja allerdings viel mehr Zeit beansprucht.

21. Versuch. Normales Kaninchen durch Verbluten getötet. Lunge, Leber, Hirn und etwas Muskel herausgenommen, fein zermahlen mit NaCl-Lösung aufgeschwemmt und jeweils ca. 10 g Organ mit 0,1 Morph. mur. vermischt. Unter Toluolzusatz wurden dann die verschiedenen Portionen 17 Wochen der Autolyse überlassen. Nach dieser Zeit wurde jede Partie in der gewöhnlichen Weise analysiert.

Wiedergefunden beim Hirn	= 0,025 g	= 0,031	Proz. Morph. mur.
″ ″ Muskel	= 0,0076 ″	= 0,0095	″ ″ ″
″ bei der Lunge	= 0,017 ″	= 0,022	″ ″ ″
″ ″ ″ Leber	= 0,070 ″	= 0,087	″ ″ ″

22. Versuch. Normaler Hund von 5 kg durch Verbluten getötet, Hirn und Lunge herausgenommen, fein zermahlen und mit 0,2 Morph. mur. jeweils beschickt unter Toluol, während 10 Wochen der Autolyse überlassen. Wiedergefunden beim Hirn 0,0916 g = 0,1145 Morph. mur. = 57 Proz. Bei der Lunge: 0,1310 g = 0,164 Morph. mur. = 80 Proz.

23. Versuch. Kaninchen durch Verbluten getötet, Hirn und Lunge zermahlen und mit 0,1 Morph. mur. unter Toluol der Autolyse überlassen; Dauer 10 Wochen. Wiedergefunden bei der Lunge: 0,0204 g = 0,025 Proz. Morph. mur. Bei dem Hirn 0,050 g = 0,062 Proz. Morph. mur.

Es scheint also sicher zu sein, daß bei der antiseptischen Autolyse verschiedener Organe das Morphin zersetzt werden kann.

Spricht diese Erfahrung nun gegen die Wahrscheinlichkeit einer oxydativen Zersetzung des Morphins? Ich glaube kaum. Die Autolyse ist kein reiner Vorgang, bei dem jede Oxydation ausgeschlossen werden kann, Spaltung und Oxydation reichen sich zur Zerstörung die Hand und wenn nun auch bei diesen erwähnten autolytischen Versuchen mitunter recht ansehnliche Zersetzung stattfand, so sprechen doch die Befunde, die ich bei der chronischen Intoxikation erheben konnte, dafür, daß der oxydative Zerstörungsprozeß im lebenden Organismus bei weitem den andern übertrifft; die Resultate bei den verschiedenen Autolysen sind auch zu ungleich ausgefallen, als daß man weitgehende Schlüsse daran anknüpfen könnte.

Aus allem haben wir bis jetzt ersehen, daß der Organismus in seinen verschiedenen Organen befähigt ist, das Morphin zu zersetzen und daß voraussichtlich dem Gehirn hiebei eine besondere Rolle zufällt vermöge der großen Affinität der Gehirnsubstanz zum Morphin. Wenn wir nun aber auch prinzipiell die Möglichkeit der Zerstörung durch die Organe festgelegt haben, so ist damit eine Hauptfrage noch nicht entschieden:

Wird das in den lebenden Organismen eingeführte Morphin in einem bestimmten prozentualen Verhältnis zerstört, oder gibt es Grenzen, bei denen die Zerstörung eine vollständige und eine solche, bei denen sie eine mangelhafte ist? Mit dieser Frage schneiden wir aber bereits wieder das Thema der Morphinausscheidung an. Aus den ersten zwei Versuchen geht hervor, daß das Morphin von Hunden bei starker Vergiftung durch subkutane Injektion zum Teil wieder im Kot ausgeschieden wird, ein anderer erheblicher Teil dagegen nicht mehr aufgefunden werden konnte. Sollte nun daraus mit Sicherheit geschlossen werden dürfen, daß dieser Teil des Morphins wirklich in toto im Körper zersetzt wurde? Ich glaube kaum. Erstens ist es ja immerhin möglich, daß eine längere Retention stattfinden kann, und zweitens kann sehr wohl das Morphin in den Darm ausgeschieden, also vom Körper nicht zerstört und sekundär dann hier durch anderweitige Einflüsse verändert worden sein. Eine einwandsfreie Beantwortung dieser Frage war nur möglich, wenn die mit Morphin akut vergifteten Tiere auch in toto zur Analyse kamen und zwar in nicht zu später Zeit nach der Vergiftung. Da sich nun bei mehreren Versuchen leider herausstellte, daß Kaninchen hierfür nicht zu gebrauchen waren, weil zuverlässige Resultate wegen der großen Menge von Extraktivstoffen, die in Alkohol und Chloroform löslich sind, nicht zu erzielen waren, so mußte ich mich kleinerer Tiere bedienen. Ich habe mich für Ratten und Tauben entschieden. Die

Ratte eignet sich hierzu als omnivores Tier am besten, namentlich auch in bezug auf die Verdauung und den Stoffwechsel; die Tauben haben den großen Vorzug einer angeborenen erheblichen Toleranz gegen Morphin. Die Tiere waren alle völlig normal und hatten zu keinen anderen Versuchen gedient. Die Injektionen werden subkutan bei Ratten am Rücken, bei Tauben unter die Brusthaut gemacht; bei diesen letzteren ist besonders auf ein allfälliges Zurückfließen der Lösung zu achten, da die Haut sehr wenig verschieblich ist..

24. Versuch. Taube erhält abends 7 Uhr 0,125 Morph. mur. subkutan; sie wird in ein großes Glasgefäß gesetzt, um Kot und Urin vollständig zu erhalten. Am folgenden Tage 8 Uhr lebt das Tier noch, wird durch Schlag auf den Kopf getötet, gerupft, in der Hackmaschine zerkleinert und dann noch auf der Mühle zermahlen. Bei der Analyse wiedergefunden 0,0398 g = 0,0497 Morph. mur. = 39 Proz.

25. Versuch. Ratte erhält 0,1 Morph. mur. abends 7 Uhr, sie wird in einem Glasgefäß gehalten und am anderen Morgen tot gefunden. Das Fell wird abgezogen, zerhackt und ausgekocht, der Tierkörper wie gewöhnlich zermahlen und alles mit dem entleerten Kot vereinigt und analysiert. Wiedergefunden 0,012 g = 0,015 Morph. mur. = Proz.

26. Versuch. Taube erhält 0,170 Morph. mur. um 11 Uhr V. intramuskulär; um 4 Uhr N. unter heftigen Krämpfen gestorben. Das Tier wird gerupft und in der gewohnten Weise analysiert inklusive Harn und Kot. Wiedergefunden 0,0796 g = 0,099 Morph. mur. = 0,58 Proz.

27. Versuch. Ratte erhält morgens 8 Uhr 0,150 Morph. mur. subkutan, 2 Uhr mittags gestorben; das Fell abgezogen, ausgekocht und im übrigen wie Nr. 25. Wiedergefunden 0,041 g = 0,054 Morph. mur. = 36 Proz.

28. Versuch. Taube erhält abends 6 Uhr 0,20 Morph. mur. subkutan. Am anderen Morgen tot aufgefunden. Harn und Kot sind mit zur Analyse verwendet. Wiedergefunden 0,0580 g = 0,072 Morph. mur. = 36 Proz.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Tiere im stande sind bei der akuten Vergiftung wesentliche Mengen Morphin zu zersetzen; die Höhe der Zersetzungsfähigkeit scheint individuell ziemlich verschieden. Berücksichtigt man das geringe Gewicht, so sind es eigentlich enorme Mengen von Morphin, die hier zur Zersetzung kommen, und darf man daher wohl annehmen, daß der bei den Hunden nicht wiedergefundene Anteil des eingespritzten Morphiums auch tatsächlich zersetzt worden sei.

Um auch bei diesen Versuchen an ganzen Tieren zu prüfen, inwieweit hier Oxydation und Spaltungsprozesse beim Zerstörungswerk sich helfen, wurden einige autolytische Experimente ausgeführt. Die Schwierigkeit dabei war nur, das Morphin möglichst im Körper zu

verteilen, was natürlich nur durch die Zirkulation zu Lebzeiten des Tieres geschehen konnte; andererseits war aber auch wieder die Gefahr einer oxydativen Zersetzung gegeben, wenn diese Verteilung nicht sehr rasch vorgenommen werden konnte. Bei einer Ratte ist es mir schließlich gelungen, eine intravenöse Injektion zu machen, bei Tauben wollte das nie gelingen und mußte man sich damit helfen, daß man die Injektion in die starke Brustmuskulatur machte und dann die Stelle massierte bis zum Eintritt der ersten Narkoseerscheinungen.

29. Versuch. Ratte wird mit Äther ganz leicht narkotisiert, so daß es gelingt, sie auf einem passenden Brettchen aufzubinden. Dann wird die linke Jugularis freigelegt und in dieselbe langsam 0,15 Morph. mur. gelöst in 2 ccm Wasser injiziert. Gleich nach beendeter Injektion steht das Herz still. Die Wunde wird desinfiziert, geschlossen und in das Abdomen an mehreren Stellen im ganzen 2 ccm Toluol injiziert. Das noch ganz warme Tier kommt für 6 Stunden in den Brutschrank; nach dieser Zeit beim Eröffnen kein Geruch und keine Fäulniserscheinungen. In der gewöhnlichen Weise wird der Kadaver analysiert. Wiedergefunden 0,0654 g — 0,082 Morph. mur. = 54 Proz.

30. Versuch. Taube bekommt in die Brustmuskalatur 0,2 Morph. mur.; die Stelle wird 3 Minuten leicht massiert, worauf starke Lähmungserscheinungen auftreten. Das Tier wird durch Chloroform getötet, bekommt 2 ccm Toluol ins Abdomen und wird 12 Stunden im Brutschrank gehalten. Bei der Eröffnung des Leichnams kaum wahrnehmbarer Fäulnisgeruch und leicht grünliche Verfärbung des Peritoneums. Der Kadaver wird in gewohnter Weise analysiert. Wiedergefunden 0,095 g = 0,119 Morph. mur. = 59 Proz.

31. Versuch. Taube bekommt 0,2 Morph. mur. in die Brustmuskulatur; die Stelle wird leicht massiert, bis der Kopf gelähmt herabsinkt (4 Minuten), dann durch Schlag auf den Kopf getötet und ins Abdomen Toluol eingespritzt. Wiedergefunden 0,090 g = 0,113 Morph. mur. = 56 Proz.

Bei der Bewertung dieser Resultate muß man bedenken, daß erstens stets einige Zeit nach der Injektion verstrichen und bei den Tauben z. B. sicher ein Teil des Morphins schon an das Gehirn fixiert war, und zweitens, daß natürlich auch beim Eintritt des Todes stets eine ziemliche Menge Sauerstoff noch dem Organismus zur Verfügung stand; berücksichtigt man die doch ziemlich lange Dauer der aseptischen Autolyse und namentlich den Umstand, daß bei zwölfstündigem Aufenthalt im Brutschrank die Zerstörung keine stärkere war als bei achtstündigem, so ist man wohl zu dem Schluß berechtigt, daß die oxydativen Prozesse auch hier wohl im Vordergrund der Zersetzungsfähigkeit stehen, wenn auch wahrscheinlich etwas unterstützt durch Spaltungen.

Ich bin damit am Schlusse des ersten Teiles meiner Arbeit angelangt. Der Zweck war, sich zunächst die Verhältnisse etwas näher zu besehen, wie sie bei den akuten Morphinvergiftungen sich darbieten, um dann auf der gewonnenen Erkenntnis fußend langsam einzudringen in die ebenso interessanten wie wichtigen Geheimnisse der chronischen Morphiumvergiftung und die eigentümliche Erscheinung der Angewöhnung an dieses Gift.

Fassen wir die Resultate nochmals kurz zusammen, so hat sich folgendes ergeben: Das eingespritzte Morphin wird, gelöst im Plasma des Blutes weiter transportiert, verschwindet aber längstens 20 Minuten nach der Injektion schon vollständig aus demselben. Eine Zerstörung in nennenswerter Menge findet bei diesem Transport nicht statt. Aus dem Plasma wird das Morphin durch Lipoide des Gehirns an sich gezogen und geht dort eine sehr feste Bindung ein, die einerseits die starke Funktionsstörung der Gehirnzellen, anderseits eine Zerstörung des Morphinmoleküls zur Folge hat. Der nicht gebundene Teil des Morphins wird anderwärts im Körper zersetzt oder ausgeschieden. Die Zerstörungsfähigkeit des tierischen Organismus für das Morphin bei der akuten Vergiftung ist eine individuell verschiedene. Bei dieser Zersetzung spielen die oxydativen Prozesse wohl die Hauptrolle; eine Fermentwirkung ist ausgeschlossen; Erhitzen auf 56° sowie Erfrieren ändert an dem Bindungsvermögen des Gehirns für Morphin nichts.

2. Über die Ursachen der Angewöhnung an Morphin.

Eingehendere Untersuchungen über die Erklärung dieser auffallenden Erscheinung liegen nur sehr spärlich vor. Am meisten Bedeutung kommt wohl der Arbeit von Faust zu, die den Autor veranlaßte seine Theorie der Angewöhnung aufzustellen. Mit der fortschreitenden chronischen Morphinzufuhr wächst nach Faust auch beim Hunde die Fähigkeit, dieses Gift zu zersetzen, so daß dann also die Immunität eigentlich dadurch zustande käme, daß das Gift für den Körper gar nicht mehr in Betracht kommt, weil durch die Zersetzung desselben, das Gehirn vor ihm geschützt wird, so fasse ich wenigstens seine Theorie auf, und nicht etwa in dem Sinne, daß diese Zersetzung eine erworbene Fähigkeit darstelle, die an und für sich ganz interessant, die aber mit der erhöhten Toleranz des Gehirns für die größeren Dosen nichts zu tun habe. Ich habe schon eingangs darauf hingewiesen, daß dieser Anschauung gewisse Schwierigkeiten im Wege stehen. Der rasche Eintritt der Morphinvergiftung spricht doch dafür, daß die Gehirnzellen sich sehr rasch

das im Plasma kreisende Morphin heraussuchen und man müßte also eigentlich, wenn man eine wirksame Schützung der Gehirnzellen annehmen will, fast supponieren, daß bereits im Blute während der Zirkulation der größte Teil des Morphins unschädlich gemacht würde; das aber ließe sich fast nur auf dem Wege der Antikörperbildung erklären. Ich habe auch darauf hingewiesen, daß der Morphinist gegen jede Herabsetzung der Dosen sofort reagiert und daß dieses dann eigentlich nur zu erklären wäre durch einen äußerst gleichmäßigen Zersetzungsvorgang. Wir stehen also eigentlich nach wie vor in Unkenntnis dieser Angewöhnung gegenüber. Als seinerzeit die ersten Beobachtungen über Antikörperbildung und Immunität gegenüber Bakteriengiften bekannt wurden, da durfte man hoffen, auch auf diesem Wege eine Erklärung für unsere Art der Angewöhnung an Pflanzengifte zu finden. Diese Hoffnungen sind aber bis jetzt nur in ganz geringem Grade bei einzelnen Körpern in Erfüllung gegangen, und speziell das so wichtige Gebiet der Alkaloide ist bis jetzt von den Errungenschaften der Serumforschung nicht in erklärendem Sinne berührt worden. Warum die Alkaloide z. B. keine Antikörper bilden, wissen wir auch heute mit Bestimmtheit nicht; diese negative Eigenschaft im Gegensatz zu den Bakteriengiften bildet ja bekanntlich einen wichtigen Punkt in den Ehrlichschen Theorien über Immunität. Es blieb also nichts anderes übrig, als wieder schrittweise das ganze Terrain abzugehen und nach irgend einem brauchbaren Stützpunkt zu suchen.

Das Nächstliegende war natürlich wieder die Theorie der zunehmenden Zerstörungsfähigkeit, wie sie von Faust aufgestellt worden. Aus äußern Gründen war es mir leider nicht möglich die Versuche an Hunden durchzuführen, wie Faust dies getan. Unter den andern in Betracht kommenden Tierarten habe ich diejenigen ausgewählt, die eine möglichst sichere Analysierung in toto gestatten und dazu eigneten sich halt wieder am besten die Ratten und Tauben. Es wurden also an diesen beiden Tierarten lange fortgesetzte Immunisierungen vorgenommen, um so zu der Erkenntnis zu gelangen, ob durch die Angewöhnung die Fähigkeit der Mehrzersetzung wachse. Die Versuche wurden stets mit sehr kleinen Dosen begonnen 1—2 cg bei Ratten und Tauben, um dann allmählich bis auf die bei den akuten Vergiftungen gebrauchten Dosen zu gelangen.

32. Versuch. Taube seit 8 Monaten immunisiert, erhält zuletzt täglich 0,15 Morph. mur., was sie ganz gut verträgt. 4 Stunden nach der letzten Injektion wird das Tier getötet und in gewohnter Weise analysiert. Wiedergefunden 0,1300 g = 0,173 Morph. mur. In Anbetracht

der großen Menge wurde der Niederschlag in verdünnter Salzsäure gelöst und mit NH_3 nochmals umkristallisiert. Sehr schöne Kristalle, die an Gewicht 0,115 g = 0,153 Morph. mur. ergeben; somit ein Reinigungsverlust von ca. 10 Proz.

Es hatte also offenbar in dem Tierkörper eine Retention stattgefunden und es war dieser Versuch für die Zerstörung der Einzeldosis von 0,15 g Morphin nicht zu verwerten. Allerdings war damit von vornherein wahrscheinlich gemacht, daß das Tier trotz der achtmonatlichen Immunisierung das Morphin nicht vollständig zerstört. Es mußte nun zunächst festgestellt werden, bis zu welchem Moment die Tiere im allgemeinen das unzersetzte Morphin nach der letzten Injektion gänzlich ausgeschieden hätten, um dann an diesen morphinfreien Tieren die Zersetzungsfähigkeit der Einzeldosis zu prüfen.

33. Versuch. Ratte seit 7 Monaten immunisiert, erhielt zuletzt täglich 0,2 Morphin, wird 2 Tage nach der letzten Injektion getötet und auf Morphin analysiert. Es läßt sich kein Morphin nachweisen.

Man darf also annehmen, daß im allgemeinen bei diesen immunisierten Tieren innerhalb 48 Stunden sämtliches noch unzersetztes Morphin ausgeschieden sei, was indirekt auch ein Beitrag zur Kenntnis der Alkaloidausscheidung darstellt. Entsprechend dieser Erkenntnis wurde nur einfach stets zwei Tage nach der letzten Injektion gewartet, bis die zur Analyse bestimmte Injektion gemacht wurde.

34. Versuch. Ratte seit 4 Monaten immunisiert, erhielt zuletzt täglich 0,15 Morph. mur., also die letale Dosis, ohne besondere Erscheinungen. 2 Tage nach der letzten Injektion wurden 0,15 Morphin eingespritzt. 8 h. vormittags; mittags 2 h. ist das Tier gestorben. In gewohnter Weise wird der Kadaver analysiert; wiedergefunden 0,041 g = 0,055 Morph. mur. = 33 Proz.

35. Versuch. Ratte, seit 4 1/2 Monaten immunisiert, erhielt zuletzt täglich 0,15 Morph. mur. Nachdem die Injektionen 2 Tage ausgesetzt worden, werden 0,15 g Morph. eingespritzt und das Tier nach 6 Stunden getötet. Bei der Analyse wiedergefunden 0,030 g = 0,040 Morph. mur. = 37 Proz.

36. Versuch. Taube seit 8 Monaten immunisiert, erhielt zuletzt täglich 0,15 Morph. mur. Seit 2 Tagen die Injektionen ausgesetzt, dann 0,15 eingespritzt. Trotzdem das Tier seit 2 Monaten tagtäglich seine gewohnte Dosis um 0,15 g vortrefflich ertragen hatte, stirbt es an dieser Einspritzung 4 Stunden später unter typischen Krampferscheinungen. Wiedergefunden bei der Analyse 0,024 g = Morph. mur. = 21 Proz.

Vergleichen wir nun diese Zahlen mit denen, die bei der akuten Vergiftung gewonnen worden waren (Versuch 24—28), so ergeben sich annähernd übereinstimmende Werte. Da die Tiere oft monate-

lang täglich die für ein normales Tier sicher letale Dosis injiziert bekamen, ohne daß irgendwelche besondere Wirkungen zu beobachten gewesen wären, so darf man wohl annehmen, daß eine bedeutende Angewöhnung eingetreten war. Trotz dieser erworbenen Immunität ist aber bei der Analyse keine stärkere Zerstörung des Morphins nachzuweisen und ist deshalb auch wohl auszuschließen, daß das Wesen der Angewöhnung in innigem und kausalem Zusammenhang mit der Zersetzungsfähigkeit für Morphin stehe. Ich glaube daher, daß wir, so unbequem es auch für uns sein mag, auf die verführerische Hypothese von Faust verzichten müssen. Damit ist nun leider wieder ein neues Problem aufgestellt und die Frage lautet nach wie vor: Worin besteht das Wesen der Angewöhnung?

Während ich noch mitten in diesen Untersuchungen beschäftigt war, erschien eine Mitteilung von Hirschlaff[1]), der zufolge es diesem Autor gelungen war, durch aktive Immunisierung von Kaninchen mit Morphin ein Serum zu gewinnen, das Mäusen injiziert, diese vor der letalen Dosis Morphium schützen sollte. In der Mitteilung war mir besonders aufgefallen, daß die entgiftende Wirkung des Serum in gleicher Stärke vorhanden war, wenn die Gewinnung des Serums unmittelbar an die Injektionsperiode angeschlossen wurde, oder wenn man erst vier Wochen nach der letzten Morphineinspritzung die immunisierten Tiere verblutete. Wenn also eine so lang dauernde Schutzwirkung beim Aussetzen der Einspritzungen sich im Serum noch erhält, so darf man doch wohl selbstverständlich voraussetzen, daß die betreffenden Tiere auch selber ihre Immunität bewahrt hätten gegen allfällige Vergiftungen. Dem widerspricht nun aber direkt die Beobachtung, die ich bei meinen immunisierten Tauben und Ratten machte. In den Versuchen 34 und 36 haben die Tiere ohne die geringste Störung die tägliche Injektion von 0,15 g Morphium ertragen und sie sterben an derselben Dosis, nachdem zwei Tage lang die Injektion ausgesetzt worden war; das spricht doch eher für alles andere als für eine typische und lang andauernde Antitoxinbildung im Blute und war von vornherein nicht sehr ermutigend für die Theorie von Hirschlaff. Trotzdem bekommt man beim genauen Durchsehen der Tabellen, die dieser Autor aufgestellt, den Eindruck, also ob hie und da eine deutliche Immunisierung der weißen Mäuse durch die Seruminjektion gegen die Morphiumvergiftung erzielt worden wäre, nur konnte ich mir nach meinen obigen Beobachtungen unmöglich die Sache so erklären,

1) Leo Hirschlaff, Ein Heilserum zur Bekämpfung der Morphiumsucht und ähnlicher Intoxikationen. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 49 u. 50. 1902.

sondern ich fragte mich, ob nicht möglicherweise bei der Vergiftung mit Morphin allmählich andere Substanzen entstehen, vielleicht direkte Abbauprodukte des Morphins, die eine Art von physiologischem Gegengift darstellen, und dadurch, daß diese Substanzen von der vorhergehenden Injektion jeweils noch vorhanden wären, würde dann die letale Wirkung der neuen Injektion etwas hinausgeschoben. Es wäre dies also eine Art Analogon der Anschauungen, die früher auch die Antitoxinlehre beherrschten, wo nach der Ansicht von Buchner und Gruber die Antitoxine umgewandelte Toxine darstellten. Für die Bakteriengifte hat man nun ja bekanntlich diesen Standpunkt ganz aufgegeben; die Antitoxine werden mehr als eine Art sekretorischer Neubildung der geschädigten Zellen angesehen. Ich habe nun versucht, die Frage in der Weise zu entscheiden, daß ich Tiere mit möglichst hohen Dosen von Morphin vergiftete, in der Hoffnung, so eine entsprechend kräftige Antitoxinbildung zu erzielen und dann das Serum derselben zu Immunisierungszwecken bei Mäusen zu verwenden.

37. Versuch. Kleiner Hund von 5 kg wird mit 0,7 g Morph. mur. intravenös ganz langsam vergiftet. 7 Stunden nach der Injektion wird das Blut des Tieres steil aufgefangen und das daraus gewonnene Serum weißen Mäusen injiziert. 4 Mäuse erhalten jede 1 ccm des Serums, am folgenden Täg 2 derselben 8 mg Morphin und 2 16 mg Morphin. 2 Kontrolltiere erhalten dieselben Mengen Morphin ohne Seruminjektion. Innerhalb 12 Stunden starben vier Tiere; am Leben bleiben 2 Serum-Mäuse, von denen eine 8 und die andere 16 mg erhalten hatte.

38. Versuch. Kaninchen von 1500 g erhält 0,4 g Morphium subkutan in 24 Stunden. 2 Stunden nach der letzten Injektion getötet und das Serum steril aufgefangen. 2 Mäuse bekommen je 1 ccm des Morphiumserum, 2 andere je 1 ccm von Normalkaninchenserums. Am folgenden Tag erhält von jeder Gruppe eine Maus 8 und eine 16 mg Morphin. Es blieben am Leben die, welche das Morphiumserum erhalten hatten.

Nach diesen Resultaten schien es ja tatsächlich, als ob eine gewisse Schutzwirkung vorhanden wäre, doch zeigten die weiter angestellten Versuche, daß es sich dabei um Zufälligkeiten gehandelt haben muß.

39. Versuch. Mit dem in Nr. 37 und 38 angewandten Hunde- und Kaninchenserum werden noch folgende Versuche angestellt.

Maus, 22 g Gewicht, am 2. Febr. 1 ccm Hundemorphiumserum, am 3. Febr. 16 mg Morphium, Maus, 22 g Gew., am 2. Febr. 1 ccm Hundemorphiumserum, am 3. Febr. 16 mg Morphium, beide leben.

Maus, 24 g Gewicht, am 2. Febr. 1 ccm Kaninchenmorphiumserum, am 3. Febr. 16 mg Morphium, Maus, 15 g am 2. Febr. 1 ccm Kaninchenmorphiumserum, am 3. Febr. 8 mg Morphium, beide starben.

Maus, 15 g Gewicht, am 2. Febr. 1 ccm Kaninchenmorphiumserum,

am 3. Febr. 16 mg Morphium, Maus, 13 g Gewicht, am 2. Febr. 1 ccm Kaninchenmorphiumserum, am 3. Febr. 8 mg Morphium, beide starben.

Maus, 18 g. Gewicht, am 5. Febr. 1 ccm Hundemorphinmserum am 6. Febr. 16 mg Morphium, Maus, 14 g Gewicht, 1 ccm Hundemorphiumserum, am 6. Febr. 16 mg Morphium, beide starben.

Maus, 21 g Gewicht, am 5. Febr. 1 ccm Hundemorphiumserum am 6. Febr. 16 mg Morphium, Maus, 17 g Gewicht, am 5. Febr. 1 cm Hundemorphiumserum, am 6. Febr. 16 mg Morphium, beide leben.

Es wurde nun noch versucht, die Dosen bei den Serumtieren noch höher zu nehmen, um eine allfällig größere Menge des Gegengiftes zu erhalten.

40. Versuch. Hund von 8 kg erhält innerhalb 20 Stunden 1,8 g Morphium mur. subkutan 4 Stunden nach der letzten Injektion getötet, Serum steril aufgefangen.

Maus, 17 g Gewicht, am 16. Februar 1 ccm des Hundeserum, am 17. Febr. 14 mg Morphium mur., Maus 17 g. Gewicht, am 16. Februar 1 cm des Hundeserums, 17. Februar 14 mg Morphium mur. beide leben.

Maus 17 g Gewicht, Kontrolltier, am 17. Februar 14 mg Morphium mur., tot.

41. Versuch. Kaninchen bekommt am 10. März 0,5 g Morphium mur. subkutan im Verlauf von einigen Stunden. Man läßt das Tier ruhig bis zum 18. März, Injektion von 0,35 g Morphin. 3 Stunden nach dieser Injektion getötet, Serum aufgefangen.

Maus, 15 g Gewicht, am 20. März 1 ccm des Serums, Maus, 16 g Gewicht, am 20. März 1 ccm des Serum, beide bleiben leben.

Maus, 19 g Gewicht, am 20. März 1 ccm des Serum, am 21. März 15 mg Morphium mur. Maus, 14 g Gewicht, am 20. März 1 cm des Serums, am 21. März 10 mg Morphium mur., beide gestorben.

Maus, 17 g Gewicht, am 20. März 1 ccm des Serums, am 21. März 15 mg Morphium mur.; Maus, 16 g Gewicht, am 20. März 1 ccm des Serums, am 21. März 10 ccm Morphium mur., beide gestorben.

42. Versuch. Kaninchen von 2400 g erhält 0,9 g Morphin intravenös, während 2 Stunden wird die künstliche Respiration ausgeführt, dann das Tier verblutet, Serum aufgefangen.

Maus, 15 g Gewicht, am 10. April 1 ccm Serum, am 11. April 12 mg Morphium mur. Maus, 16 g Gewicht, am 10. April 1 ccm des Serums, am 11. April 12 mg Morphium mur., beide gestorben.

Maus, 15 g Gewicht, am 10. April 1 ccm des Serum, am 11. April 18 mg Morphium mur.; Maus, 17 g Gewicht, am 10. April 1 ccm des Serums, am 11. April 18 mg Morphium mur., beide starben innerhalb 1 Stunde.

Da nun nach meinen Beobachtungen das Dehydromorphin weniger giftig ist als Morphin, also davon entsprechend höhere Dosen genommen werden konnten, so wurde der Vollständigkeit halber auch noch mit dieser Substanz eine Immunisierung versucht, indem ein kräftiges Kaninchen 1,2 g Dehydromorphin subkutan innerhalb 16 Stunden erhielt und dessen Serum 3 Stunden nach der letzten

Injektion genommen wurde. Auch damit ließ sich nicht der geringste schützende Einfluß bei Mäusen erzielen. Ich darf also wohl annehmen, daß die Vergiftung mit Morphin offenbar keine Veranlassung gibt zum Auftreten von Gegengiften im Blute, die imstande wären, bei anderen Tieren die Morphinwirkung abzuschwächen; ebenso darf ich nach allem was ich angeführt habe auch bestimmt annehmen, daß bei der chronischen Morphinvergiftung die Toleranz nicht auf diesem Wege herbeigeführt wird. Inzwischen ist auch eine Arbeit von J. Morgenroth[1]) erschienen, in der durch Versuche an Kaninchen, Hunden und Ziegen nachgewiesen wird, daß die positiven Resultate von Hirschlaff auf Zufälligkeiten beruhen, aber nicht auf einer spezifischen Antitoxinbildung.

Nachdem wir nun gesehen, daß die Angewöhnung an das Morphin weder durch spezifische Antitoxinbildung, noch durch eine frühzeitige und gesteigerte Zerstörung des Giftes zu standekommen kann, wäre nach weiterer Erklärung zu forschen. Da gibt es nun. von theoretischen Überlegungen ausgehend, verschiedene Möglichkeiten. Es ist z. B. denkbar, daß die Leukozytose dabei eine Rolle spielte im Sinne der Theorien von Metschnikoff. Bezüglich Angewöhnung an Gifte hat speziell Besredka[2]) für die Arsenikvergiftung die Phaygozytose verantwortlich gemacht für die Erscheinung der Immunität, indem er zeigte, daß jede Arsenikeinspritzung eine Leukozytose hervorruft und daß das Tier die totale Dosis ertrage, wenn sie ihm zur Zeit der bestehenden Leukozytose injiziert werde; so daß also jede Giftdosis die Abwehrbedingungen für die nachfolgende schaffen würde. Eine weitere Möglichkeit wäre die, daß die Verankerungsfähigkeit der Gehirnzellen abgenommen hätte im Verlauf der chronischen Intoxikation, also die Erscheinungen zustande kämen, die Ehrlich und Morgenroth als Rezeptorenschwund erklären wollen, und drittens wäre schließlich noch denkbar, daß es sich um eine eigentliche Zellimmunität im alten Sinne handelte, indem einfach das Protoplasma auf die Giftwirkung infolge einer Reizangewöhnung nicht mehr mit Funktionsstörung reagiert. Alle diese Möglichkeiten wollen wir im Nachstehenden einer Prüfung und Kritik unterziehen und gleich den Anfang mit der ersten, der Phagozyten theorie machen, als derjenigen, die am ehesten sich auf ihre Bedeutung kontrollieren läßt.

---

1) J. Morgenroth, Zur Frage des Antimorphinserums. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 21. 1903.

2) Besredka, Du role des Leucocytes dans l'immunisation contre l'acide arsénieux soluble. Ann. de l'Institut Pasteur. XIII. 6. p. 465. 1899.

43. Versuche mit Leukozytenzählung. Die Proben wurden stets aus der Ohrvene genommen.

a) Kaninchen normal, zeigt 8580 weiße Blutkörperchen. Erhält eine Injektion von 0,1 Morphium mur. subkutan; 3 Stunden später 4160 weiße Blutkörperchen.

b) Kaninchen normal, zeigt 8000 weiße Zellen. 2 h. 30 m. 0,1 Morphium mur. subkutan. 4 h. 40 m. = 7620 weiße Zellen; 6 h. 45 m. = 11040. Das Tier ist wieder munter.

c) Kaninchen normal, zeigt 8100 weiße Zellen. Um 2 h. 30 m. 0,1 Morphium mur. subkutan. 5 h. = 6160 deutliche Vergiftungszeichen. 6 h. = 17380, beginnende Erholung.

d) Kaninchen normal, zeigt 7240 weiße Zellen. 10 h. 10 m 0,1 Morphium mur. subkutan, 11 h. 20 m. 6800 weiße Zellen; 4 h. 20 m. = 5760, noch deutliche Vergiftung. 6 h. beginnende Erholung = 9180.

Aus diesen Versuchen an normalen Tieren sehen wir, daß die Morphinjektion zunächst eine Herabsetzung der Leukozytenzahl bedingt und zwar ist diese Herabsetzung meist proportional der Intensität der Vergiftung. In der Zeit, wo das Tier sich wieder zu erholen beginnt und herumläuft, steigt die Zahl an; übertrifft das normale meist ganz erheblich. Wir haben hier also eine deutliche Reaktion des Organismus auf die Morphineinspritzung, die ziemlich konstant zu sein scheint und war es natürlich interessant zu sehen, wie bei der chronischen Intoxikation diese Reaktion sich verhalte.

e) Kaninchen seit 8 Wochen immunisiert, erhielt zuletzt täglich 0,2 Morphium mur. Leukozyten 25 Stunden nach der letzten Injektion = 19820 10 h. 0,2 Morphium mur. 12 h. = 9900 weiße Zellen, deutliche Hypnose 4 h. 45 m. Tier hat sich wieder erholt 20 920. 5 h. 45 m. 25 700 Leukozyten.

f) Kaninchen seit 6 Monaten immunisiert, erhielt seit einiger Zeit täglich 0,25 Morphium mur. 24 Stunden nach der letzten Injektion 8180 Leukozyten. 10 h. 0,25 Morphium mur. eingespritzt. 11 h. 30 m. = 6740. 6 h. 17600.

g) Dasselbe Tier wie in Versuch d, nachdem es 8 Wochen lang immunisiert worden; in den letzten 2 Wochen täglich 0,2 Morphium mur. Leukozyten 24 Stunden nach der letzten Injektion 6860. 10 h. 02 Morphium mur. subkutan. 12 h. 2 m. 5220. 4 h. 30 m. 10000. 5 h. 30 m. am folgenden Morgen 9 h. 6200.

h) Kaninchen seit 3 Monaten immunisiert, zuletzt täglich 0,25 Morphium mur. Leukozyten = 5400. Erhält 0,1 Morphium mur. subkutan, worauf sich nur ganz geringe Änderungen der Leukozytenzahl ergeben.

Man kann also nicht behaupten, daß die chronische Morphiumzufuhr etwas Wesentliches am Verhalten der Leukozyten ändere Spritzt man den Tieren die Dosis ein, die sie in der letzten Zeit stets erhielten, so reagieren sie im ganzen darauf wie die normalen Kaninchen, d. h. erst mit einer Senkung, dann mit Vermehrung der Leukozytenzahl. Spritzt man ihnen eine kleinere Dosis ein, welche

bei normalen Tieren noch eine deutliche Veränderung bedingt, so kommt keine Einwirkung zustande. Man kann also daraus kaum schließen, daß die Leukozyten bei der Immunisierung besonders beteiligt wären, um so mehr, als während der starken Vergiftungswirkung die Verminderung erfolgt. Es wäre doch wohl etwas gewagt, zu behaupten, die Erholung von der Vergiftung falle mit der Hyperleukozytose zusammen, weil dann das Gift unschädlich gemacht werde. Um aber auch diesen Einwand noch zu prüfen, war einfach nötig festzustellen, ob die Leukozyten ein besonderes Vernichtungsvermögen für Morphin besitzen. Es wurde deshalb Eiter aus einem ganz frischen Abszeß bei einem Pferde entnommen. Nach den Untersuchungen von Deganello[1]) sind bei akutem Abszeß die weißen Zellen fast gar nicht verändert und die Leukozyten mit neutralen Granulis herrschen vor und dieselben zeigen auch das Phänomen der Phagozytose; es müßte also dieses Material am ehesten geeignet sein, die Zerstörungsfähigkeit zu prüfen.

44. Versuch. Dicker, reinweißer Eiter wird in zwei Hälften von 20 ccm geteilt und zu jeder derselben 0,1 Morphium mur. in Na Cl-Lösung hinzugefügt. Die Kölbchen werden im Wasserbad bei 39° 4 Stunden lang digeriert unter Durchleitung von Sauerstoff. Es werden wiedergefunden in den beiden Portionen 0,072 g = 0,096 Morphium mur. = Proz. und 0,073 g = 0,097 Morphium mur. = Proz.

Es findet also durch die Leukozyten keine Zerstörung des Morphins statt und es kann deshalb die Angewöhnung nicht auf diesen Verhältnissen beruhen.

Beruht die Angewöhnung auf einem Rezeptorenschwund, d. h. verlieren die Gehirnlipoide nach und nach die Fähigkeit, das Morphin zu verankern und entfällt dadurch dann die Giftwirkung? Diese Möglichkeit versuchte ich in der Weise zu prüfen, daß das Gehirn von immunisierten Tieren mit Morphin zusammengebracht und dann unter Zusatz von NaCl-Lösung wieder abzentrifugiert werde. Je nach den Morphinmengen, die sich im Gehirnsediment fanden, ließ sich dann wohl ein Schluß ziehen auf die Bindungsfähigkeit.

45. Versuch. Kaninchen seit 8 Wochen immunisiert, erhielt zuletzt täglich 0,2 g Morphium mur. wird 24 Stunden nach der letzten Injektion durch Verbluten getötet. Hirn und Leber werden fein zermahlen und in demselben Verhältnis mit je 0,1 Morphium mur. vermischt und die Lösung 15 Minuten bei Körpertemperatur leicht geschüttelt.

Dann werden die beiden Portionen rasch abzentrifugiert und die Niederschläge noch einmal auf der Zentrifuge ausgewaschen. Es werden Niederschlag und Flüssigkeit mit Waschwasser getrennt analysiert. Wiedergefunden:

---

1) U. Depanello, Über die Struktur und Granulierung der Zellen des akuten und chronischen Eiters. Virchows Archiv. CLXXII. 2. S. 179. 1903.

Hirn: Niederschlag ca. 4—6 mg Morphin, welche starke Fröhde-reaktion geben. Flüssigkeit 0,022 g = 0,029 g Morph. mur.

Leber: Niederschlag, hübsche Kristalle in minimaler Menge ca. wie Hirn. Flüssigkeit 0,045 g = 0,060 Morph. mur.

Der Versuch ist also in gewissem Sinne positiv ausgefallen, indem das Sediment tatsächlich sehr wenig Morphin enthielt; wenn wir aber die erhaltenen Zahlen vergleichen mit denjenigen des analogen Versuches beim normalen Tier (14), so fällt sofort auf, daß hier eine ganz beträchtliche Verminderung der Gesamtmorphinmenge stattgefunden. Dort ergibt die Addition von Sedimentflüssigkeit 90 Proz. des zugesetzten Morphins, hier nur ca. 35 Proz. Es hat also in dem letzten Versuche eine Zerstörung des Morphins stattgefunden und dieser Umstand ist es wohl, der eine verminderte Bindungsfähigkeit vortäuschte. Er ist es auch, der endlich wieder einmal einen Lichtstrahl in dieses Dunkel sandte. Aus dem reichlichen Material des ersten Abschnittes lagen ja genügend Analysenangaben vor über die Zersetzunggröße der verschiedenen Organe unter verschiedenen Bedingungen. Daß die Gesamtzersetzung dabei nicht in Betracht kommen kann, das ging ja zur Genüge aus den Versuchen an immunisierten Tauben und Ratten hervor. Aber konnte nicht möglicherweise eine Verschiebung in die Zersetzungsfähigkeit vorgekommen sein zwischen den einzelnen Organen? Es wurden also nun die Experimente des ersten Teiles betreffend Zersetzung mit den Organen der immunisierten Tieren wiederholt.

46. Versuch. Kaninchen seit $6^1/_2$ Monaten immunisiert, stirbt durch einen Unfall. Leber, Hirn, Lunge und Muskel werden fein zerrieben und mit je 0,1 Morph. mur. (Leber 0,2) unter Toluolzusatz während 13 Wochen der Analyse überlassen. Es werden wiedergefunden: Hirn = 0,0248 g = 0,0310 Morph. mur. = Proz. Leber = 0,075 g = 0,094 Morph. mur. = 47 Proz. Lunge = 0,0228 g = 0,028 Morph. mur. = Proz. Muskel = 0,047 g = 0,059 Morph. mur. = Proz.

47. Versuch. Kaninchen seit 8 Monaten immunisiert, erhielt zuletzt 0,25 g täglich, wird getötet. Leber und Hirn herausgenommen, zermahlen, mit Alkohol gefüllt, pulverisiert und mit NaCl-Fl. Na-Lösung ausgezogen. Die Extrakte haben das Verhältnis von 1 Substanz : 4 Lösung. 10 ccm des Hirnextraktes werden mit 0,1 Morph. mur. 4 Stunden im Brutschrank gehalten, desgleichen 20 ccm des Leberextraktes mit derselben Menge Morphin. Wiedergefunden: Hirn = 0,077 g = 0,102 Proz. Morph. mur. Leber = 0,067 g = 0,090 Proz. Morph. mur.

Im Vergleich mit den Zahlen, die bei normalen Tieren gewonnen worden sind (Nr. 21, 22, 23, 19, 20), läßt sich aus den obigen Ergebnissen nichts konstruieren, daß etwa auf autolytischem oder fermentativen Wege eine Mehrzersetzung des Morphins bei der

chronischen Intoxikation in einzelnen Organen vorkomme. Es blieben nun nur noch die Versuche unter Durchleitung von Sauerstoff zu wiederholen und diese lieferten ein sehr deutliches Resultat.

48. Versuch. Kaninchen seit 12 Wochen immunisiert, erhielt zuletzt täglich 0,3 Morph. mur.; durch Verbluten getötet. Leber und Hirn fein zermahlen und mit je 0,1 Morphin und NaCl-Lösung unter Sauerstoffdurchleitung 4 Stunden im Wasserbad gehalten bei 39°. Wiedergefunden: Hirn = 0,022 g = 0,029 Morph. mur. = Proz. Leber = 0,062 g = 0,82 Morph. mur. Proz.

49. Versuch. Kaninchen seit 1 Jahr und 2 Monaten immunisiert, erhielt monatelang täglich 0,3 Morph. mur. Durch Verbluten getötet, Leber und Hirn fein zermahlen, mit je 1,0 Morph. mur. unter Sauerstoffzufuhr 4 Stunden im Wasserbad bei 39° gehalten. Wiedergefunden: Hirn = 0 Morphin; Leber nicht quantitativ zu bestimmen, ca. 4—6 mg Morphin.

Es kann demnach kein Zweifel bestehen, daß die Organe, und zwar in erster Linie das Gehirn im Verlauf der chronischen Morphinvergiftung die Fähigkeit gewinnen, das Morphin in höherem Maße zu zersetzen. Da ich bereits im 1. Teil (15a) gezeigt habe, daß weder ein Erhitzen auf 56°, noch Erfrieren die Verbindungsfähigkeit des Morphin mit dem Gehirn aufhebt, so wollte ich jetzt noch prüfen, ob höhere Temperaturen, durch welche die Vitalität der Zelle bereits schwer geschädigt wird, imstande sind, diese Zersetzungsfähigkeit zu verändern. Gleichzeitig wurde auch noch geprüft, ob auch die Muskulatur an dieser Zersetzung teilnehmen kann. Da das Kaninchenhirn zu klein ist, um zu geteilten Versuchen auszureichen, so konnte ich mich nur der Leber bedienen.

50. Versuch. Kaninchen seit 11 Monaten immunisiert, zuletzt täglich 0,3 Morph. mur., wird durch Verbluten getötet. Eine halbe Leber fein zermahlen, in 2 Teile geteilt, die eine Hälfte während 5 Minuten unter stetem Umrühren auf 65° erwärmt, und dann zu beiden Portionen je 0,1 Morphin zugesetzt und die Proben 2 Stunden im Brutschrank belassen. Ein Teil Muskulatur ebenfalls fein zermahlen und mit 0,1 Morphin auch in den Brutschrank gebracht. Wiedergefunden:

Leber, auf 65° erwärmt = 0,060 g = 0,080 Morph. mur. Proz.
Leber, ohne Veränderung = 0,010 g = 0,013 „ „ „
Muskel „ „ = 0,035 g = 0,046 „ „ „

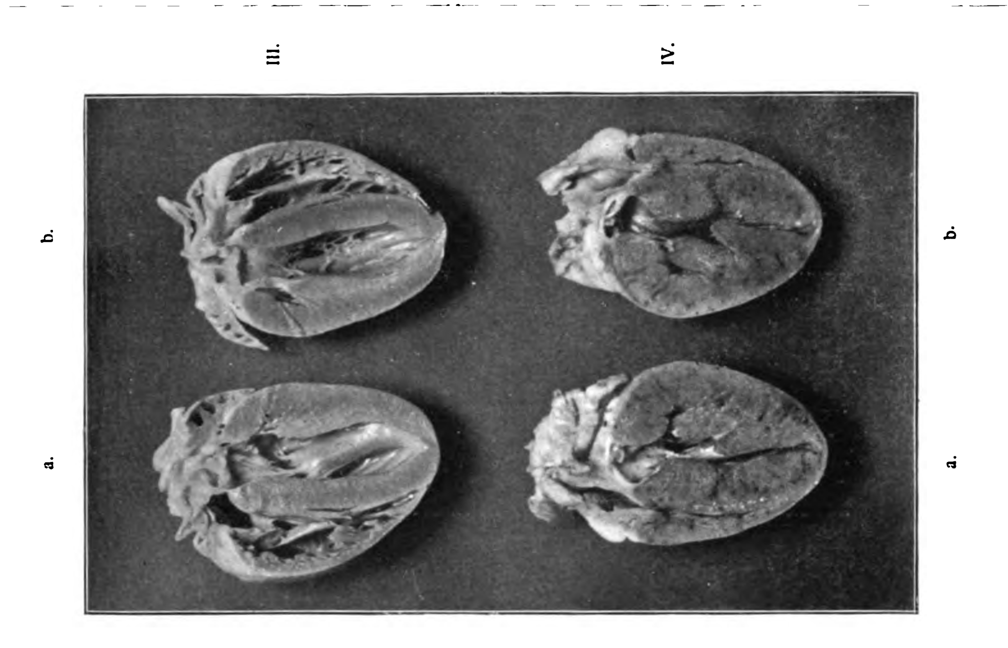
Selbst das kurzdauernde Erwärmen auf 65° hätte also genügt, um die Zersetzungsfähigkeit der Leberzellen fast ganz aufzuheben und ferner hat sich ergeben, daß auch die Muskelzelle imstande ist, das Morphin bei Angewöhnung zu zersetzen.

Haben diese Befunde irgendeine Bedeutung für das Auftreten der Immunität? Ich glaube nicht. Nach allem, was mir vorliegt, scheint es sich bei der chronischen Morphinvergiftung um eine all-

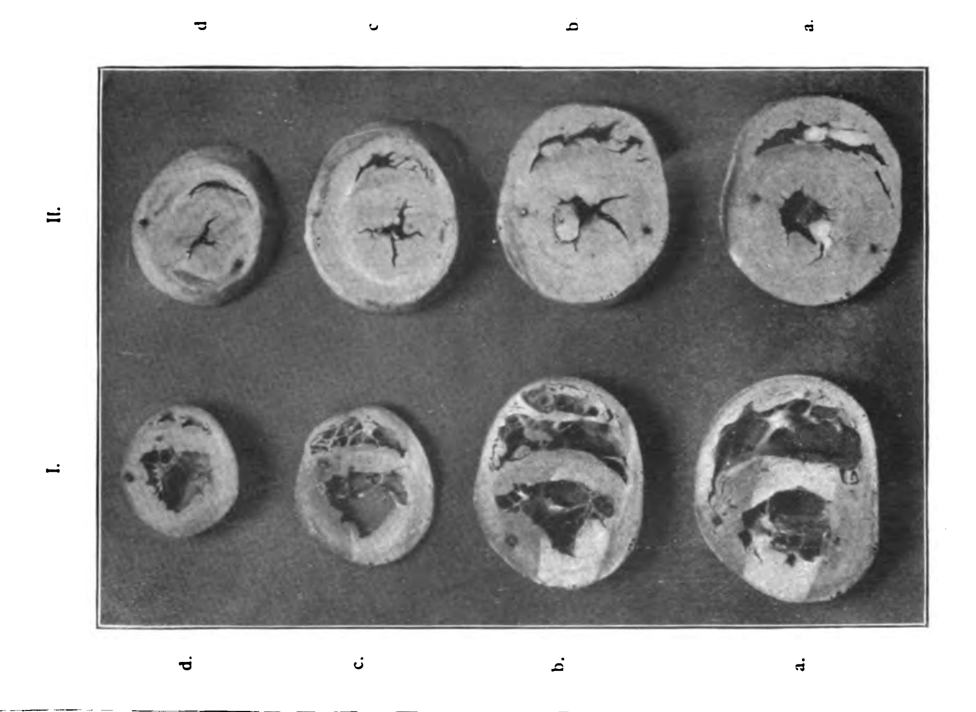
mähliche Angewöhnung des Protoplasmas an die Giftwirkung zu handeln; irgendeine Schutzmaßregel im Organismus des chronisch vergifteten Tieres hat sich nicht nachweisen lassen. Diese Angewöhnung der Zellen, unter denen die Gehirnzellen die erste Stelle einnehmen, wegen ihres besonders lebhaften Absorptionsvermögens für Morphin, scheint rasch einzutreten, aber sich auch rasch wieder zu verlieren, wie aus den Versuchen an immunisierten Tauben und Ratten hervorgeht, indem schon ein Intervall von zwei Tagen in der Giftzufuhr genügt, um die Gehirnzellen wieder bedeutend empfindlicher für die Giftwirkung zu machen. Da nun aber normalerweise das Gehirn imstande ist das Morphin zu binden, so ist wohl auch anzunehmen, daß bei dieser Zellangewöhnung die Bindungsfähigkeit eher zunimmt; das Morphin hat aufgehört für die Gehirnlipoide ein fremder Bestandteil zu sein, sie nehmen sich seiner in vermehrtem Grade an, und diese vermehrte Verankerungsfähigkeit des Gehirns für das Morphin ist wohl auch der Grund für die Mehrzerstörung desselben; es ist dies nicht eine Ursache der Immunität, sondern eine Begleiterscheinung derselben, bedingt durch die eigentliche Angewöhnung des Protoplasmas. Also nicht von einem Rezeptorenschwund wäre hierbei zu sprechen, sondern eher von einer Vermehrung bei gleichzeitiger Abnahme der Reizempfindlichkeit der Zelle für die toxophore Gruppe des Morphins.

Ich will es mir versagen, auf Grund des vorliegenden Materials weitere Theorien auszubauen, die vielleicht doch zu nichts nutze wären; auf jeden Fall deckt sich die obige Erklärung am besten mit der Beobachtung, daß der chronische Morphinist so empfindlich ist für die Herabsetzung der Dosen, und sie macht es verständlich, warum auch bei ihm nach relativ kurzer Karenzzeit die Giftempfindlichkeit wieder bedeutend erhöht ist. Die vermehrte Verankerungs- und Zerstörungsfähigkeit des Gehirns bedingt wahrscheinlich auch ein gewisses Bedürfnis der Zelle nach diesem Stoffe, und die Entziehung bedeutet deshalb auch einen Ausfall in der täglichen Funktion des Organs. Daß aber auch diese Verhältnisse individuell sehr verschieden sind, das geht aus den Befunden bei Ratten und Tauben hervor, die trotz bedeutender Toleranz nicht imstande sind das Morphin ganz zu zerstören. Inwieweit bei den übrigen Medikamenten, die ebenfalls zur Angewöhnung führen, ähnliche Verhältnisse vorliegen, das müssen weitere Untersuchungen zeigen, desgleichen sollte auch noch über das weitere Schicksal des Morphins nachgeforscht werden.

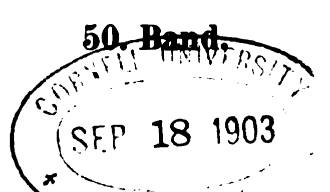
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig



III.
IV.
b.
a.
b.
a.



d
c
b
a.
II.
I.
d.
c.
b.
a.



50. Band. 1. u. 2. Heft.

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN und Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

Fünfzigsten Bandes Erstes und Zweites Heft

Mit 6 Abbildungen und Tafel I.



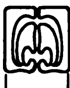
LEIPZIG,

VERLAG VON F.C.W. VOGEL.

1903.

Ausgegeben am 3. September 1903.


Ich kaufe stets u. zu guten Preisen
Serien u. Jahrgänge dieser Zeitschrift
Oskar Rothacker, Buchhandlung f. Medicin, Berlin, Friedrichstr. 105b



Verlag von F. C. W. VOGEL in Leipzig.

Soeben erschienen:

Die erste Hilfe in Notfällen

Für Aerzte bearbeitet unter
∘ ∘ Mitwirkung Anderer ∘ ∘
von **Professor Dr. G. Sultan** und
Privat-Dozent Dr. E. Schreiber
in Göttingen.



Mit 78 Abbildungen.
Preis eleg. gebunden Mk. 8.—.

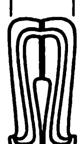
Therapie der Kinderkrankheiten

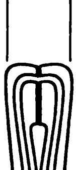
Encyklopädisch nach den neuesten
Erfahrungen bearbeitet von
Dr. Wilhelm Degrè,
Kaiserl. Rat in Wien.
Preis Mk. 10.—, geb. Mk. 11.25.



Hyperämie als Heilmittel

von
Prof. Dr. Aug. Bier in Bonn.
Mit 10 Abbildungen.
Preis Mk. 10.—, geb. Mk. 11.25.





Verlag von FERDINAND ENKE in STUTTGART.

Soeben erschienen:

Schedel, Dr. H., Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Chlorbariums besonders als Herzmittel. Mit einem Vorwort von Prof. Dr. R. Kobert. Mit 15 Figuren im Text und 1 Farbentafel. gr. 8°. 1903. geh. Mk. 4.—.



INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 Einen Band bilden.

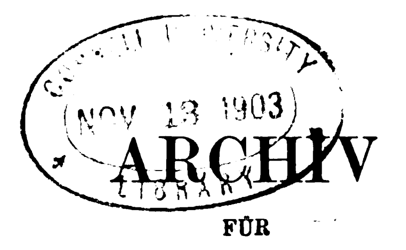
Preis eines Bandes 16 Mark.

Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen und Postanstalten angenommen.

Die Herren Mitarbeiter werden gebeten, die gewünschte Anzahl von **Sonderabzügen** ihrer Beiträge **auf dem Manuskript** zu bemerken und die zu ihren Arbeiten gehörigen **Abbildungen** in das Manuskript weder einzukleben noch einzuzeichnen, sondern auf **besondere** Blätter gezeichnet dem Manuskripte beizulegen.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Strassburg i. E.
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

50. Band. 3. u. 4. Heft.



ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN und Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

Fünfzigsten Bandes Drittes und Viertes Heft

Mit 27 Abbildungen.



LEIPZIG,
VERLAG VON F.C.W.VOGEL.
1903.

Ausgegeben am 29. Oktober 1903.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 Einen Band bilden.**

Preis eines Bandes 16 Mark.

Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen und Postanstalten angenommen.

Die Herren Mitarbeiter werden gebeten, die gewünschte Anzahl von **Sonderabzügen** ihrer Beiträge **auf dem Manuskript** zu bemerken und die zu ihren Arbeiten gehörigen **Abbildungen** in das Manuskript weder einzukleben noch einzuzeichnen, sondern auf **besondere** Blätter gezeichnet dem Manuskripte beizulegen.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Strassburg i. E.
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

50. Band. 5. u. 6. Heft.

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN HANNOVER, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

Fünfzigsten Bandes Fünftes und Sechstes Heft

Mit 12 Abbildungen.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1903.

Ausgegeben am 17. Dezember 1903.

INHALT.

Beilage von **Gebrüder Borntraeger** in Berlin.

Das Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 Einen Band bilden.

Preis eines Bandes 16 Mark.

Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen und Postanstalten angenommen.

Die Herren Mitarbeiter werden gebeten, die gewünschte Anzahl von **Sonderabzügen** ihrer Beiträge **auf dem Manuskript** zu bemerken und die zu ihren Arbeiten gehörigen **Abbildungen** in das Manuskript weder einzukleben noch einzuzeichnen, sondern auf **besondere** Blätter gezeichnet dem Manuskripte beizulegen.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Strassburg i. E.
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.





